N° d'ordre au C.N.R.S.
AO. 9571

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE ROUEN

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

PAR

Alain TURCK

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE
FORMYL PYRIDAZINES ET DE PYRIDAZINO PYRIDAZINES

SOUTENUE LE 27 FÉVRIER 1974

MM. P. PASTOUR, Recteur de l'Académie NANCY-METZ — Président

G. QUEGUINER, Professeur de l'I.U.T. de ROUEN
P. DUHAMEL, Professeur de la Faculté des Sciences de ROUEN } Examinateurs

N° d'ordre au C.N.R.S.
AO. 9571

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE ROUEN

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

PAR

Alain TURCK

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE
FORMYL PYRIDAZINES ET DE PYRIDAZINO PYRIDAZINES

SOUTENUE LE 27 FÉVRIER 1974

MM. P. PASTOUR, Recteur de l'Académie NANCY-METZ — Président

G. QUEGUINER, Professeur de l'I.U.T. de ROUEN
P. DUHAMEL, Professeur de la Faculté des Sciences de ROUEN — Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

J'exprime ma vive reconnaissance à Monsieur PASTOUR, Recteur de l'Académie de Nancy-Metz, pour la bienveillante sollicitude dont il a fait preuve à mon égard.

Je remercie Monsieur DUHAMEL d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

J'assure Monsieur QUEGUINER de ma vive gratitude pour l'amabilité et la compétence avec lesquelles il m'a conseillé et encouragé au cours de ce travail.

Je remercie Monsieur DARRIGO de m'avoir accueilli dans les laboratoires de l'Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen.

Enfin, que tous mes camarades de laboratoire, que toutes les personnes qui m'ont aidé trouvent ici l'expression de mes remerciements.

SOMMAIRE

I - PREPARATION ET REDUCTION DES DIESTERS 3,4 ET 4,5 DE LA PYRIDAZINE

1) Préparations 1

a) Préparation de la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 1

b) Préparation de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 5

c) Préparation de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-4,5 6

2) Réductions 7

a) Réduction de la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 7

b) Réduction de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 14

c) Réduction de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-4,5 18

d) Acétalisation 20

II - SYNTHESES DE PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINES ET DE PYRIDAZINES -3,4 DISUBSTITUEES

1) Synthèse de la pyridazino [4,5-c] pyridazine et de la méthyl-3 pyridazino [4,5-c] pyridazine 22

2) Condensation d'amines et d'hydrazines sur les aldéhydes esters 25

a) Produits linéaires 25

b) Produits cyclisés 25

c) Tautomérie 27

3) Réduction de la méthyl-6 formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 28

III - REACTIONS DU DIAZOMETHANE ET DU SULFATE DE DIMETHYLE AVEC LES HYDROXY PYRIDAZINO PYRIDAZINES

1) Action du diazométhane sur la méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine 30

2) Action du sulfate de diméthyle sur la méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine 33

3) Action du diazométhane sur la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine 34

4) Action du diazométhane sur la méthyl-3 dihydroxy -5,8 pyridazino [4,5-c] pyridazine 40

IV - REACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE AVEC LES HYDROXY ET AMINO PYRIDAZINO PYRIDAZINES

1) Action de l'anhydride acétique sur la méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine et l'oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine 46

2) Action de l'anhydride acétique sur la méthyl-3 dihydroxy-5,8 pyridazino [4,5-c] pyridazine 47

3) Action de l'anhydride acétique sur la dihydroxy -1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine 49

4) Action de l'anhydride acétique sur la diamino -1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine 50

CONCLUSION 53

PARTIE EXPERIMENTALE

I - PREPARATION ET REDUCTION DES DIESTERS DE LA PYRIDAZINE

1) Préparation de la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 54

2) Préparation de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 57

3) Préparation de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-4,5 58

4) Réduction de la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 59

5) Réduction de la diméthoxyméthyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 64

6) Réduction de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 66

7) Préparation de la formyl-6 bis diéthoxyméthyl -3,4 pyridazine 68

8) Réduction de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-4,5 : synthèse de la diéthoxyméthyl-4 pyridazine carboxylate d'éthyle-5 et de la bis diéthoxyméthyl-4,5 pyridazine 69

II - SYNTHESES A PARTIR DES ALDEHYDES ESTERS ET DES DIALDEHYDES

1) Synthèse de la pyridazino [4,5-c] pyridazine 71

2) Synthèse de la méthyl-3 pyridazino [4,5-c] pyridazine 71

3) Condensation de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 et de la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 avec la phénylhydrazine 72

4) Condensation de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 et de la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 avec l'hydrazine 75

5) Condensation de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 et de la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 avec la méthylhydrazine 76

6) Condensation de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 et de la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 avec la phénylhydrazine. Produits cyclisés 78

7) Réduction de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 80

III - REACTIONS DU DIAZOMETHANE ET DU SULFATE DE DIMETHYLE AVEC LES HYDROXY PYRIDAZINO PYRIDAZINES

1) Action du diazométhane sur la méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine 81

2) Action du sulfate de diméthyle sur la méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine 81

3) Préparation de la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine 82

4) Action du diazométhane sur la méthyl-3 dihydroxy -5,8 pyridazino [4,5-c] pyridazine 83

IV - REACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE AVEC LES HYDROXY ET AMINO PYRIDAZINO PYRIDAZINES

1) Action de l'anhydride acétique sur la méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine et sur l'oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine 85

2) Action de l'anhydride acétique sur la méthyl-3 dihydroxy-5,8 pyridazino [4,5-c] pyridazine 87

3) Action de l'anhydride acétique sur la dihydroxy -1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine 87

4) Action de l'anhydride acétique sur la diamino -1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine 88

BIBLIOGRAPHIE 89

Dans le but de préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques à noyaux condensés nous avons étudié la réduction par les hydrures métalliques de diesters en position voisine de la pyridazine. Ce type de réduction avait été appliqué à la pyridine avec des résultats intéressants. Nous avons de cette manière obtenu les aldéhydes esters et les dialdéhydes correspondants de la pyridazine.

Ces produits permettent d'accéder à deux types de pyridazino pyridazines : les pyridazino [4,5-c] et [4,5-d] pyridazines. Les pyridazino pyridazines sont des composés peu étudiés et sur les quatre possibles une seule était à ce jour décrite : la pyridazino [4,5-d] pyridazine. Nous avons synthétisé la pyridazino [4,5-c] pyridazine.

Nous avons également étudié les réactions d'acétylation et de méthylation des mono, dihydroxy et diamino pyridazino pyridazines, ces composés étant susceptibles de réagir sous plusieurs formes tautomères.

Ces recherches se situent dans le cadre des activités consacrées à la chimie des hétérocycles du laboratoire de Chimie Organique de l'Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen.

I - PREPARATION ET REDUCTION DES DIESTERS 3,4 ET 4,5 DE LA PYRIDAZINE

1) PREPARATIONS

a) Préparation de la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4

Dans le but d'étudier la réduction de diesters de la pyridazine par les hydrures métalliques selon la méthode appliquée à la pyridine par Guy QUEGUINER et Paul PASTOUR (1), nous avons préparé la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4. La synthèse a été décrite par JONES en 1960 (2) et en reprenant cette préparation nous avons constaté des phénomènes qui n'avaient pas été mis en évidence auparavant. Le schéma réactionnel est le suivant :

$$CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH_2-COOH \xrightarrow{(1)} CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH_2-COOEt \xrightarrow{(2)} CH_3-\underset{\underset{OEt}{|}}{C}=CH-CH_2-COOEt \quad \underline{1}$$

La réaction (2) se fait par action de l'orthoformiate d'éthyle en milieu acide. JONES, après distillation, croyait avoir obtenu l'éthoxy-4 pentène-3 oate d'éthyle pur 1. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse préparative avec programmation de température du produit obtenu par distillation montre qu'on est en présence de deux isomères en quantité équivalente :

$CH_2=\underset{\underset{OEt}{|}}{CH}-CH_2-CH_2-COOEt$: éthoxy-4 pentène-4 oate d'éthyle

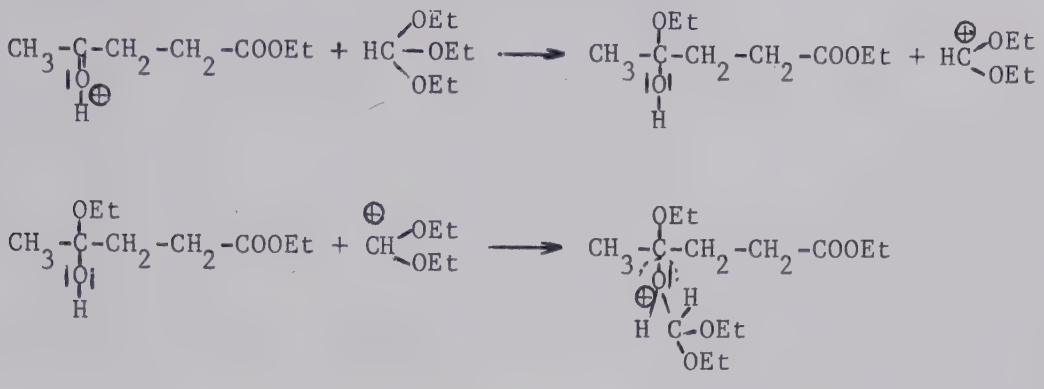
2

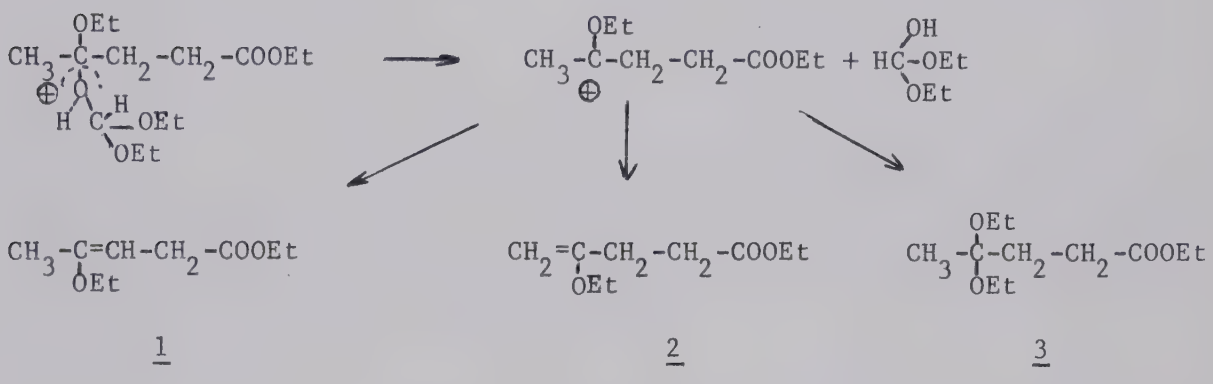
$CH_3-\underset{\underset{OEt}{|}}{C}=CH-CH_2-COOEt$: éthoxy-4 pentène-3 oate d'éthyle

1

L'identification de ces deux isomères s'est faite par leurs spectres de R.M.N. et sera décrite en fin de paragraphe.

La présence des deux isomères s'explique par le mécanisme réactionnel de l'acétalisation par l'orthoformiate d'éthyle (3) :



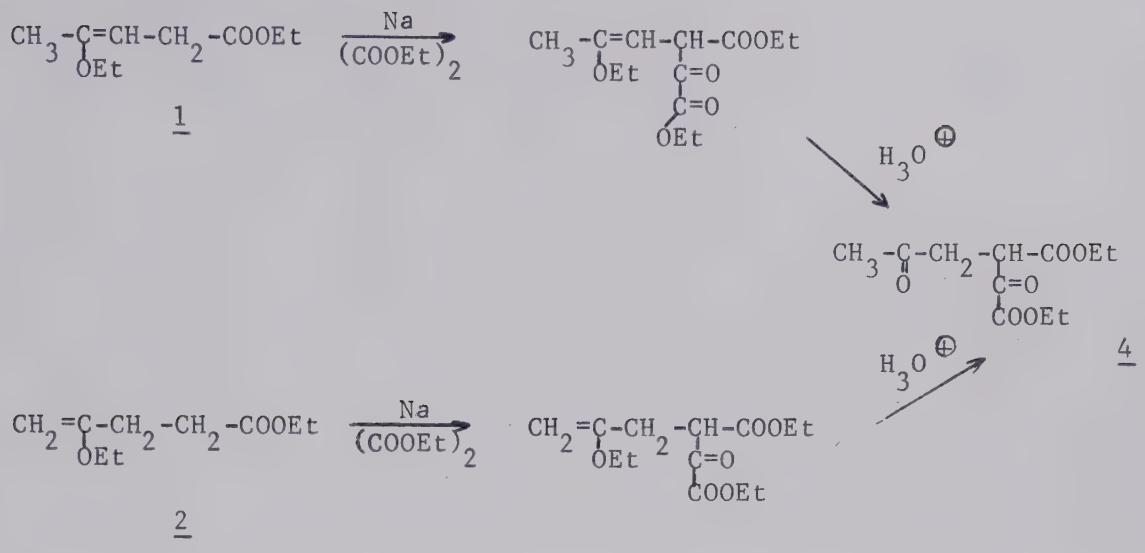


1 2 3

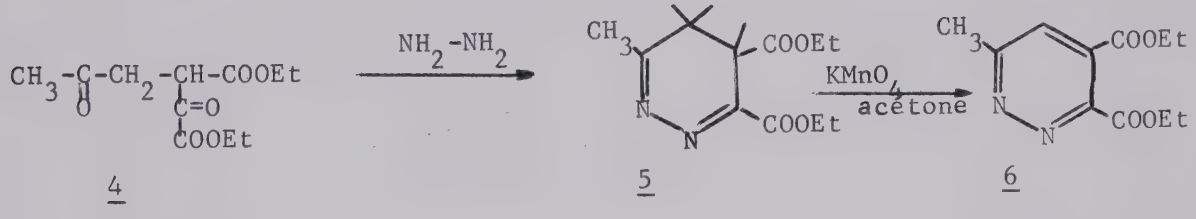
Le cétal 3 mis en évidence par JONES (2) dans une deuxième fraction de distillation a été isolé en quantité importante. Ce cétal peut aisément être transformé en les deux isomères précédents : 1 et 2 par reflux prolongé avec quelques gouttes d'acide sulfurique.

L'étape suivante de la réaction est la condensation d'oxalate de diéthyle

sur les pentènoates d'éthyle 1 et 2 :



Nous constatons que les pentènoates d'éthyle 1 et 2 conduisent au même composé 4 par hydrolyse. Après condensation d'hydrazine et aromatisation par le permanganate de potassium on obtient la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4.



Nous allons interpréter les spectres de R.M.N. des deux pentènoates d'éthyle 1 et 2 et du cétal 3.

	CH_3 ester	CH_3 ether	CH_2 ester	CH_2 éther	CH_2 en 2	CH_2 en 3	CH= en 3	CH_3 en 5	CH_2=
a	1,27	1,25	4,16	3,73	3,0	—	4,6	1,8	—
b	1,24	1,22	4,16	3,72	2,33 pic	2,33 pic	—	—	3,85
3	1,23	1,12	4,13	3,44	2,15 M	2,15 M	—	1,23	—

Le spectre de R.M.N. du produit a présente un doublet à 3,0 ppm correspondant à un CH_2 placé en α d'un groupe $\geq CH-$. A 4,6 ppm nous avons un triplet correspondant à un proton porté par un carbone éthylénique. Les constantes de couplage des signaux à 3,0 et 4,6 ppm étant identiques (7,2 Hz) nous avons un groupe : $=CH-CH_2-$

Il existe un singulet à 1,8 ppm caractéristique d'un méthyle non couplé. Le produit a est l'isomère 1.

$$CH_3-\underset{\underset{OEt}{|}}{C}=CH-CH_2-COOEt$$

1

Le spectre R.M.N. du produit b ne présente pas de singulet vers 1,8 ppm il n'y a donc plus de groupe méthyle non couplé. Il contient un singulet à 3,85 ppm correspondant à un proton porté par un carbone éthylénique. Il présente un signal à 2,45 ppm correspondant à des groupes $-CH_2-$: l'intégration de ce signal montre qu'il correspond à quatre protons. Le produit b est l'isomère 2.

$$CH_2=\underset{\underset{OEt}{|}}{C}-CH_2-CH_2-COOEt$$

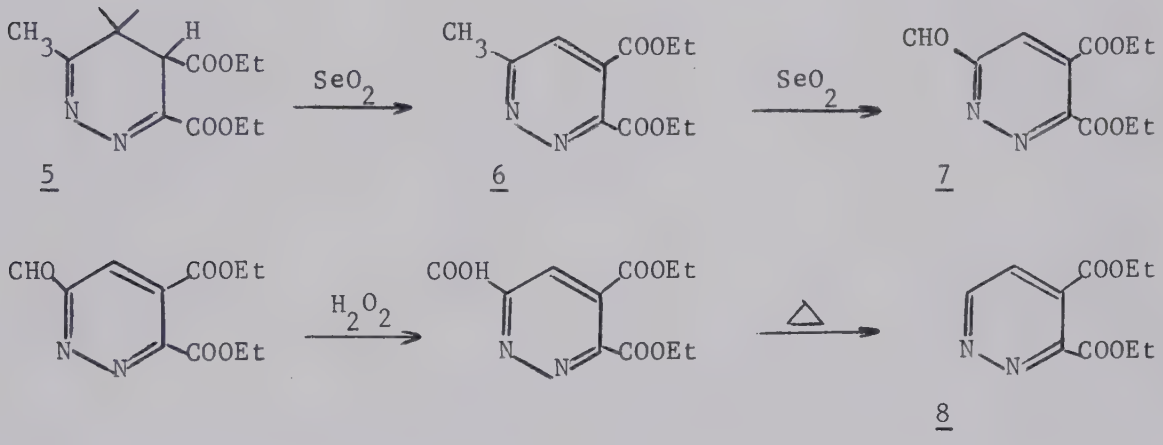
2

L'étude de cette synthèse nous a permis d'isoler des produits intermédiaires non identifiés auparavant et d'améliorer les conditions de préparation de la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4.

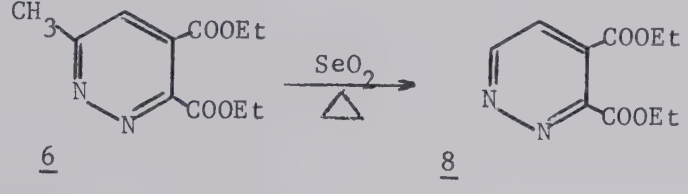
A partir de ce produit, nous avons préparé la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4.

b) Préparation de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4

SINGERMANN et CASTLE (4) ont préparé ce diester en oxydant la méthyl-6 dihydro-4,5 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 5 :



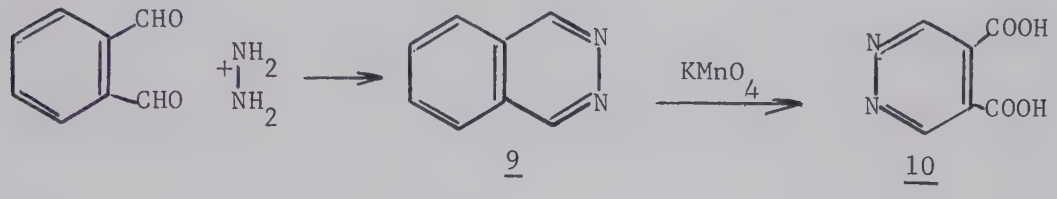
Nous sommes parti du diester 6, l'avons oxydé par un excès d'oxyde de sélénium et avons décarboxylé directement l'acide obtenu par ébullition prolongée dans le dioxanne.



SINGERMANN et CASTLE obtenaient d'ailleurs une quantité notable (50 %) du diester 8 en traitant le diester 5 par l'oxyde de sélénium.

c) Préparation de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-4,5

La préparation de l'acide pyridazine dicarboxylique -4,5 10 par oxydation de la phtalazine 9 a été décrite depuis très longtemps : GABRIEL (1903) (5,6). Récemment, la préparation de la phtalazine 9 a été améliorée par HIRSCH et ORPHANOS (7) qui obtiennent un rendement de 98,5 % à partir de l'o phtalaldéhyde :



9 10

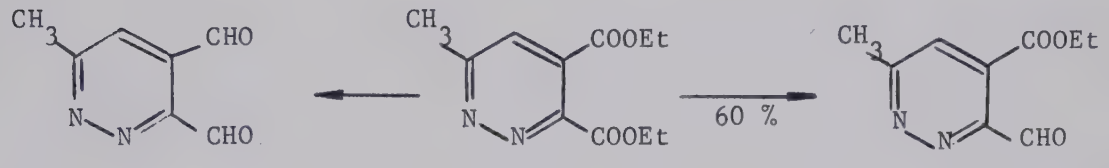
10 11

Après avoir décrit la préparation des diesters 3,4 et 4,5 de la pyridazine nous allons étudier leur réduction par les hydrures métalliques.

2) REDUCTIONS

a) Réduction de la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4

Nous avons effectué la réduction à basse température (-70°C) dans le toluène et avec l'hydrure de diisobutyl aluminium dans le but d'obtenir le dialdéhyde correspondant 13 (8).



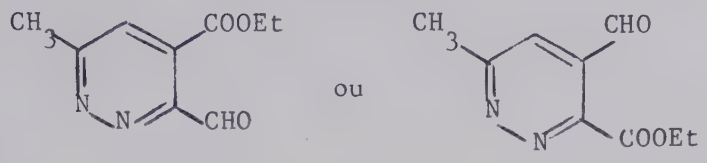
13 6 12

Rdt = 2-3 %

La réduction est suivie en chromatographie en phase gazeuse. Au fur et à mesure de l'introduction de l'hydrure nous constatons la disparition du diester 6 de départ et l'apparition progressive d'un produit plus "léger". Ce produit a été identifié comme étant un aldéhyde ester 12. En continuant l'introduction d'hydrure la quantité d'aldéhyde ester 12 diminue et de nombreux produits apparaissent. L'extraction de ce mélange après hydrolyse ne donne que des quantités très faibles du dialdéhyde attendu 13. Cependant si on arrête la réaction avant la décroissance du signal correspondant à l'aldéhyde ester 12 en chromatographie en phase gazeuse, on obtient un rendement de 60 % en ce produit.

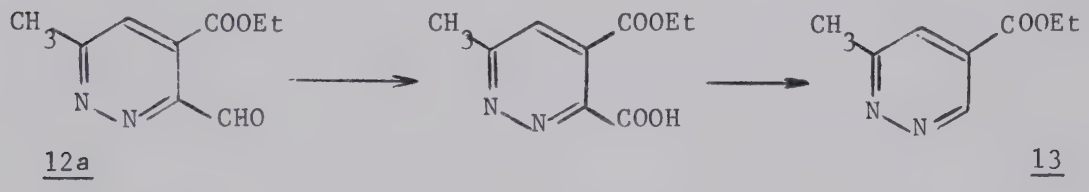
Ces résultats expérimentaux montrent que la réduction de la première fonction ester donne aisément un aldéhyde et que la réduction de la deuxième fonction ester s'accompagne de réactions parasites. Nous allons identifier l'aldéhyde ester 12 obtenu.

Deux aldéhydes esters sont possibles : 12a et 12b :

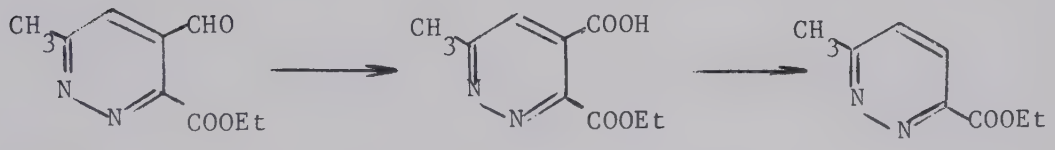


12a 12b

Il faut noter qu'en chromatographie en phase gazeuse on obtient un seul pic et que l'analyse en R.M.N. du produit correspondant montre qu'il s'agit d'un seul produit. Il n'y a pas coexistence en quantité notable des deux isomères 12a et 12b. Pour identifier l'isomère obtenu, nous avons oxydé la fonction aldéhyde en acide puis décarboxylé celui-ci.

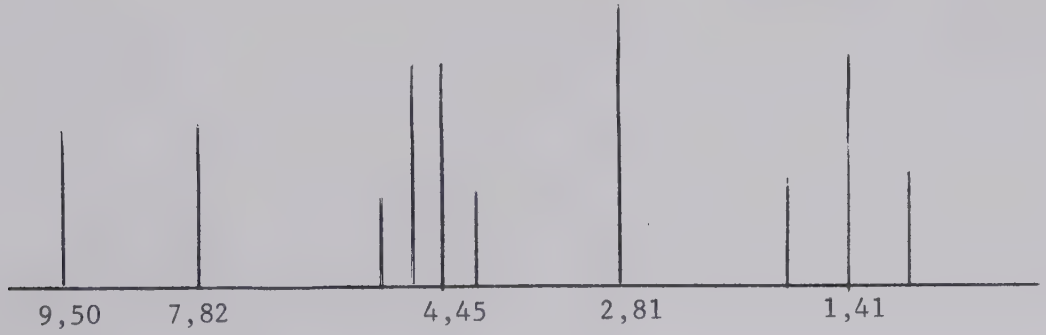


12a 13



12b 14

Le spectre de R.M.N. du produit obtenu est schématisé ci-dessous :



J = 2 Hz

La constante de couplage entre les protons pyridaziniques est de 2 Hz. Cette valeur faible exclut la possibilité d'un couplage $J_{4,5}$. Ce couplage est supérieur à 8 Hz pour la pyridazine. Il ne peut s'agir que de l'isomère 13 qui a un couplage $J_{3,5}$.

Remarque :

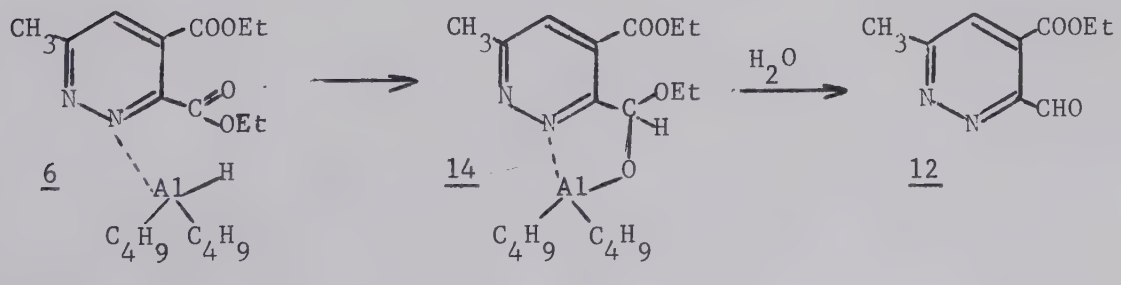
L'étude des déplacements chimiques confirme ce résultat. Le signal à 9,5 ppm est caractéristique d'un proton 3 et celui à 7,8 d'un proton 5 de la pyridazine.

L'isomère 13 obtenu est la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4. Remarquons la grande différence de comportement entre les fonctions ester en 3 et en 4, en rappelant qu'on n'obtient aucune quantité décelable de formyl-4 pyridazine carboxylate d'éthyle-3.

Nous allons étudier le mécanisme de réduction du diester 6 pour expliquer ces résultats expérimentaux :

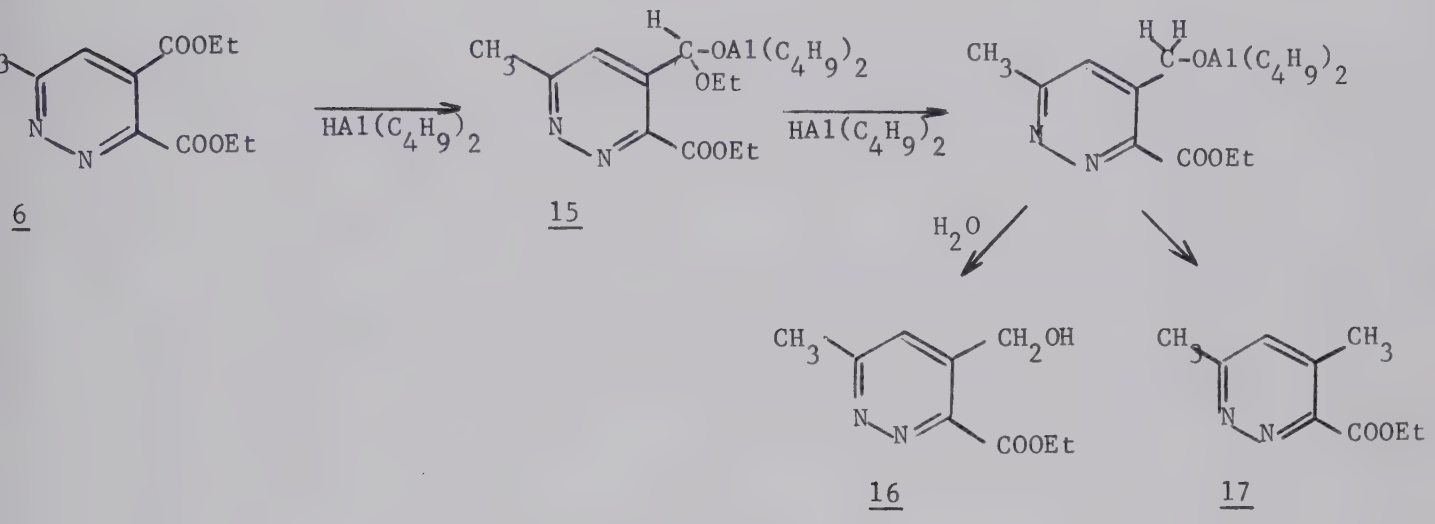
* la fonction ester située en 3 est plus réactive que celle située en 4 vis-à-vis des hydrures métalliques car l'azote voisin rend le carbone de l'ester 3 plus positif.

La réduction de cette fonction ester 3 se fera par formation d'un complexe avec l'hydrure de diisobutylaluminium 14 (9).



Ce complexe 14 sera stabilisé par formation d'une liaison de coordinance entre l'aluminium et l'azote voisin. Il aura donc peu tendance à évoluer et donnera par hydrolyse l'aldéhyde en 3.

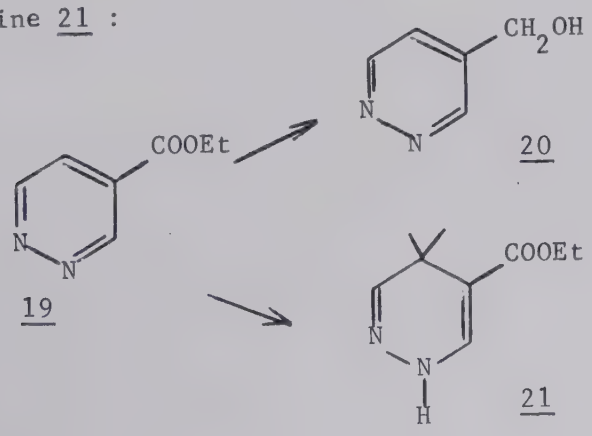
* la réduction de la fonction ester en 4 se fera aussi par formation d'un complexe 15, mais ce complexe ne peut se stabiliser de la même façon car les atomes d'azote sont trop éloignés. Le complexe pourra évoluer et conduire par réductions successives à l'alcool 16 ou au dérivé méthylé 17.



6 15 16 17

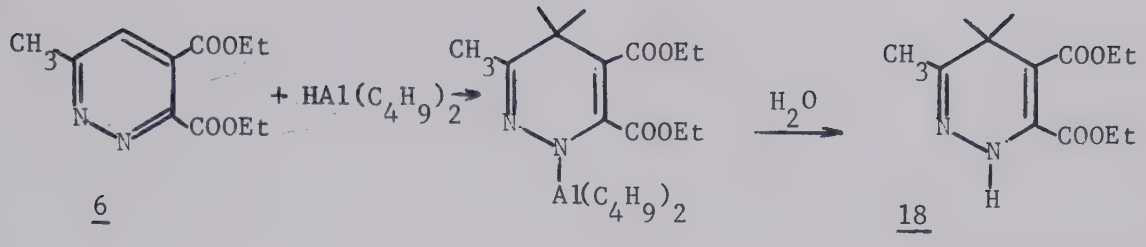
On obtiendra plus difficilement un aldéhyde en 4.

La réduction des fonctions ester est en compétition avec celle du cycle pyridazinique. HEINISCH (10) étudiant la réduction de la pyridazine carboxylate d'éthyle-4 19 obtient l'alcool 20 et la dihydro pyridazine 21 :



19 20 21

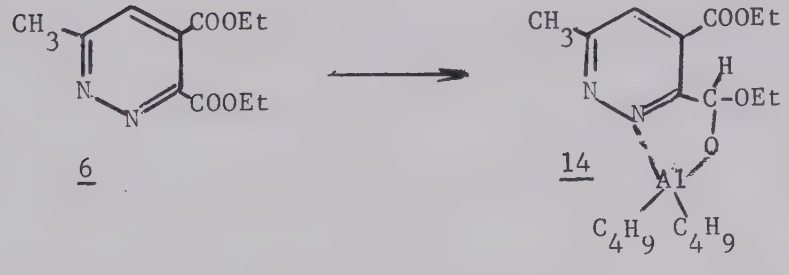
Au cours de notre réaction un produit de réduction analogue 18 peut se former :



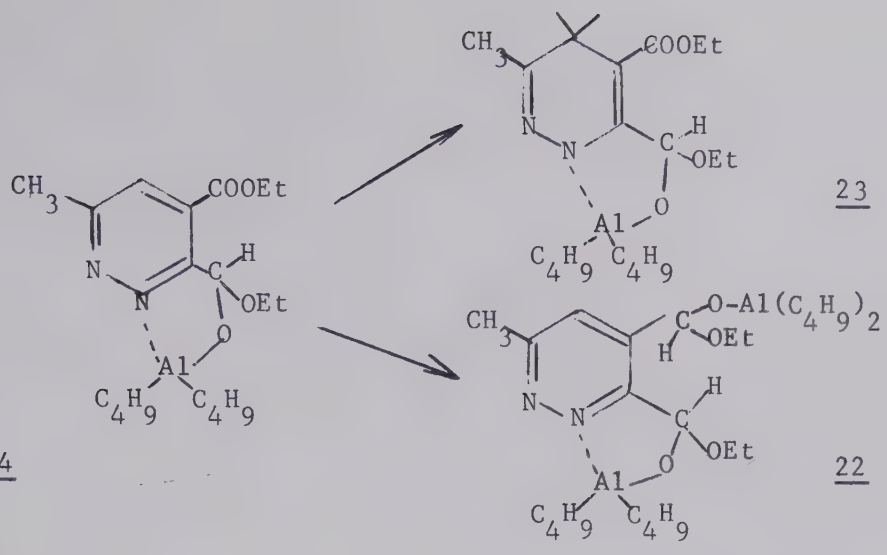
Cette réaction est d'autant plus favorisée que la pyridazine est activée vis-à-vis des hydrures par deux fonctions esters au lieu d'une.

Au cours de la réduction, les phénomènes produits peuvent être résumés comme suit :

Au début de l'introduction d'hydrure, il se forme le complexe 14 :



Puis l'hydrure pourra réagir sur la fonction ester 4 ou sur le sommet 5 pour donner les complexes 22 et 23.



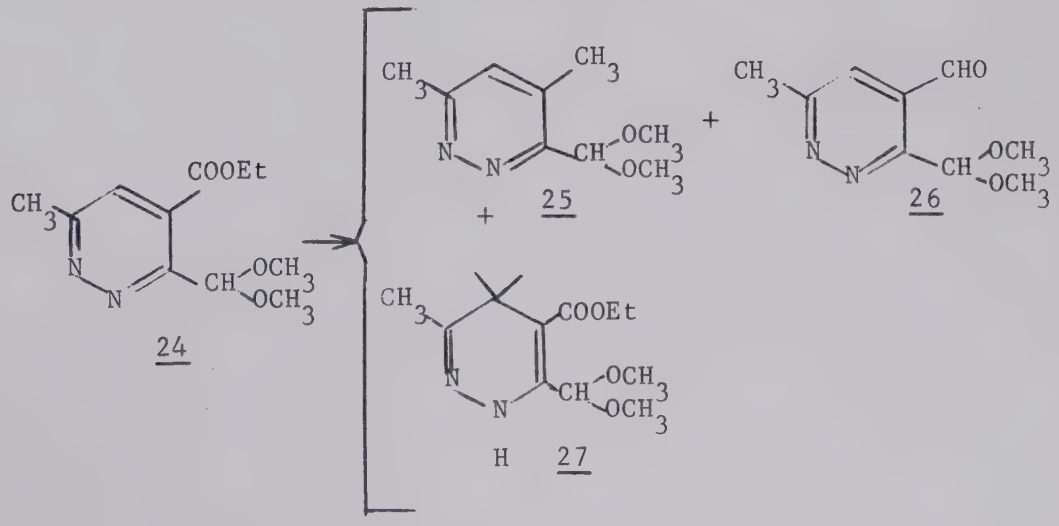
14 23 22

Le complexe avec l'ester 4 22 n'étant pas stabilisé, la réduction continuera pour donner après hydrolyse un alcool ou un dérivé méthylé.

Le résultat de la réaction dépend donc de la quantité d'hydrure introduite : pour une quantité stoéchiométrique, on obtient l'aldéhyde ester 12 avec un bon rendement. Si on ajoute de l'hydrure en excès, les réductions compétitives font que le rendement final en aldéhyde est très faible.

Réduction de la méthyl-6 diéthoxyméthyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 :

Pour confirmer ces hypothèses et préparer le dialdéhyde 13 par une voie légèrement différente, nous avons réduit la méthyl-6 diéthoxyméthyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 24.

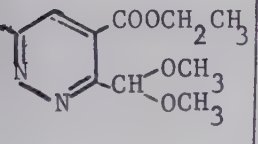
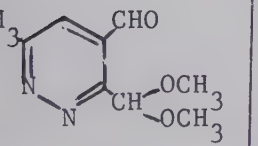
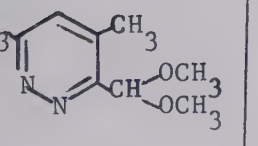
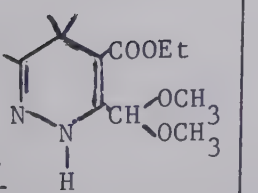


24 25 + 26 + 27

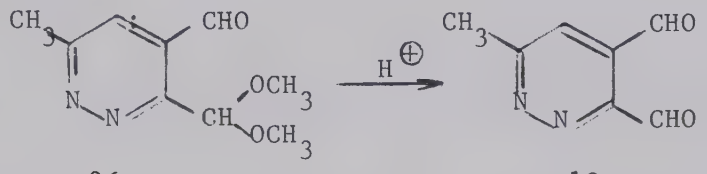
L'acétalisation permet de bloquer la fonction aldéhyde et d'éviter toute réaction de cette fonction. La fonction acétal est stable à -70°C vis-à-vis des hydrures métalliques.

Lors de la réduction, suivie en chromatographie en phase gazeuse, nous avons remarqué la présence de deux produits "légers" et d'un produit "lourd". Ces trois produits, les plus importants en quantité, sont séparés en chromatographie en phase gazeuse préparative. L'analyse des spectres de R.M.N. nous a montré que les deux produits "légers" sont la diméthyl-4,6 diméthoxyméthyl-3 pyridazine 25 et la méthyl-6 formyl-4 diméthoxyméthyl-3 pyridazine 26, et que le produit "lourd" est un produit de réduction du cycle pyridazinique : la méthyl-6 diméthoxyméthyl-3 dihydro-2,5 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 27.

Identification des signaux des produits en R.M.N. :

	H_5	H acétal	CH_3 cycle	CH_3 acétals	CH_3 ester	CH_2 ester	H aldéhyde	CH_2 cycle
	7,45	5,92	2,78	3,48	1,4	4,42	—	—
	7,70	5,65	2,80	3,52	—	—	10,65	—
	7,13	5,53	2,45 2,63	3,45	—	—	—	—
	—	5,98	1,95	3,43	1,23	4,16	—	2,96

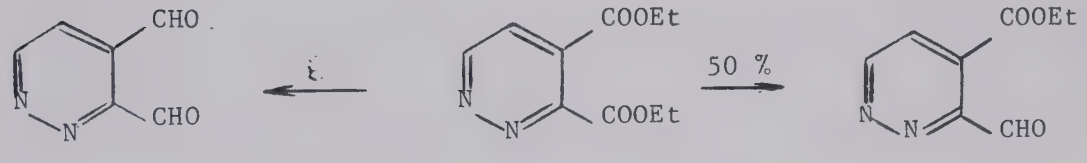
Les produits obtenus confirment les hypothèses sur les mécanismes de réduction. On retrouve un produit de réduction du cycle et des produits de réductions de la fonction ester. Nous n'avons pas mis en évidence l'alcool intermédiaire, ceci est peut-être dû à la grande affinité de l'alcool pour l'alumine qui l'aurait retenu à l'hydrolyse. Cette voie ne permet pas non plus d'accéder au dialdéhyde 13 par hydrolyse de l'acétal 26 car les rendements d'extraction en aldéhyde acétal 26 sont trop faibles.



26 13

b) Réduction de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 :

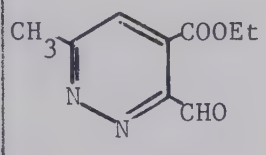
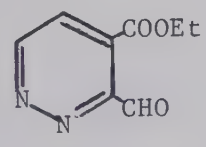
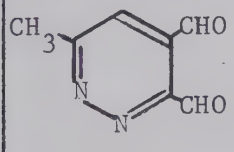
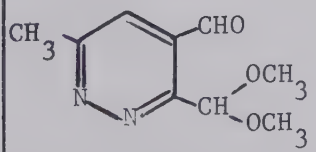
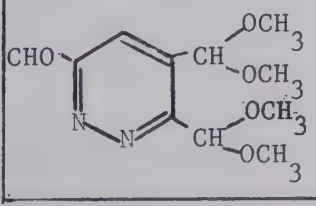
Nous avons utilisé la même méthode que pour la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 6 :



Comme pour la réduction de l'isomère méthylé, l'aldéhyde ester 28 s'obtient avec un bon rendement et le dialdéhyde 29 avec un très mauvais rendement.

Nous remarquons que ces rendements sont plus faibles que pour la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 6. En effet, dans le cas du dérivé méthylé 6, le groupe méthyle donneur d'électrons diminue la réduction compétitive du cycle.

Nous présentons ci-dessous les caractéristiques spectrales intéressantes de ces produits :

	H_6	H_5	H CHO en 3	H CHO en 4	ν_{CO}
 12	—	7,5	10,35	—	1740 1725
 28	9,43	7,70	10,42	—	—
 13	—	7,70	10,45	10,75	1720 1700
 26	—	7,70	—	10,65	—
	—	8,35	10,4	—	1720

Interprétation des spectres de R.M.N. de ces produits :

Dialdéhydes et aldéhydes esters :

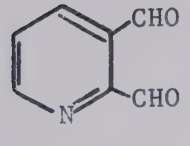
L'analyse du tableau page 15 nous permet d'attribuer tous les protons :

Le signal du proton 5 se situe vers 7,7 ppm pour tous les produits.

Pour la méthyl-6 diformyl-3,4 pyridazine 13 il y a incertitude dans l'attribution des protons aldéhydiques.

Les spectres des produits 12, 8 et 5 qui ont une fonction aldéhyde en ortho d'un azote présentent des signaux aldéhydes vers 10,4 ppm. Dans le spectre du dialdéhyde 13, on peut attribuer le signal situé à 10,45 ppm à la fonction aldéhyde en 3. La fonction aldéhyde en 4 a un signal à 10,75 ppm, ce qu'on retrouve dans le spectre du produit 26 (10,64 ppm).

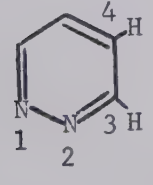
L'ordre des déplacements chimiques des protons aldéhydes est identique à celui obtenu par G. QUEGUINER et P. PASTOUR pour la diformyl-2,3 pyridine (1)



$HCHO_2$ = 10,2 ppm

$HCHO_3$ = 10,8 ppm

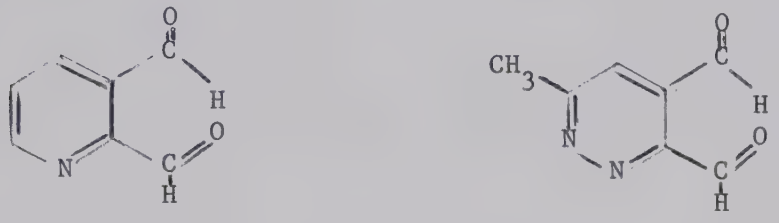
Ces résultats sont curieux car les protons en ortho d'un azote sur la pyridine et la pyridazine sont beaucoup plus déblindé que les autres protons ; ceci étant dû à l'effet attracteur de l'azote voisin.



$H_{3,6}$ = 9,24 ppm

$H_{4,5}$ = 7,55 ppm

L'interprétation du spectre de la méthyl-6 diformyl-3,4 pyridazine est faite par analogie avec celle donnée par G. QUEGUINER et P. PASTOUR pour la diformyl-2,3 pyridine. Ces auteurs attribuent une configuration préférentielle aux dialdéhydes due à la répulsion entre le doublet de l'azote voisin et l'oxygène du groupement carbonyle en 3. Le carbonyle en 4 s'oriente aussi de façon à s'éloigner du carbonyle en 3. On obtient les formes suivantes :



13

Ce résultat nous amène à faire les remarques suivantes sur la série d'aldéhydes :

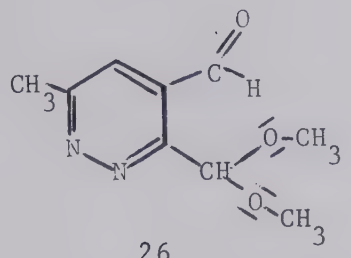
Le proton aldéhyde en 3 étant près de l'azote, son environnement magnétique est peu affecté par les groupes en 4 et son déplacement chimique reste peu près constant.

Le proton aldéhyde en 4 du composé 13 est à proximité du carbonyle 3, ce qui le déblinde fortement par rapport au proton aldéhyde en 3.

La fonction acétal en 3 du produit 26 a le même effet qu'une fonction aldéhyde en 3 et on a toujours un déblindage du proton aldéhydique 4.

Cet effet se produit aussi pour la pyridine, il est sans doute dû aussi à

une configuration préférentielle de la molécule :



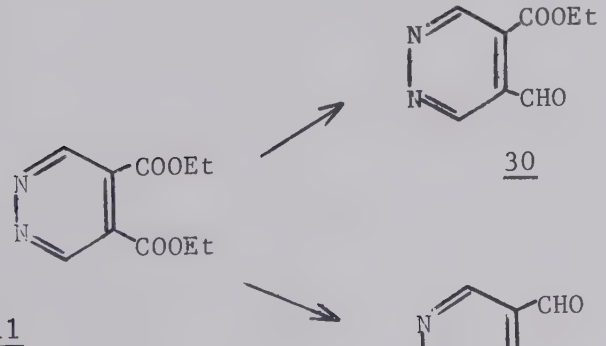
26

Spectres infrarouges:

En I.R., la fréquence de vibration du CO des fonctions aldéhydes est supérieure à 1700 cm^{-1}, cette valeur élevée indique une double liaison peu conjuguée. Le poids de la forme limite conjuguée $-\overset{\oplus}{C}-\overset{\ominus}{O}|$ est d'autant plus faible que le cycle porteur est plus attracteur d'électrons. La présence d'une deuxième fonction aldéhyde amplifie encore ce phénomène.

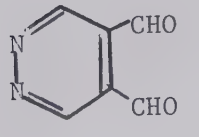
c) Réduction de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-4,5 :

Cette réduction a été effectuée par ADEMBRI et DE SIO en 1967 (11). Ces auteurs n'ont pas isolé la diformyl-4,5 pyridazine 31 et ont condensé directement l'hydrazine pour obtenir la pyridazino [4,5-d] pyridazine. Nous avons repris cette réduction et obtenu l'adéhyde ester 30 et le dialdéhyde 31 avec de très mauvais rendements.



11

30



31

Les résultats relatifs à la réduction de diesters en 3,4 de la pyridazine ont montré que la réduction de fonctions esters en 4 donnait de faibles rendements en aldéhyde. Il sera donc difficile d'obtenir l'aldéhyde ester 30 et plus encore le dialdéhyde 31.

Remarque :

La réduction au moyen d'hydrure de diisobutylaluminium ne donne aucun résultat.

Nous avons employé l'hydrure d'aluminium lithium comme ADEMBRI et DE SIO. Le même problème a été observé dans la série de la pyridine, les diesters symétriques ne se réduisent qu'avec l'hydrure d'aluminium et de lithium. (1)

Nous pouvons tirer les conclusions suivantes de toutes ces réductions :

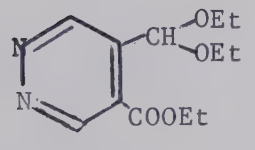
* la fonction ester en 3 dans un diester 3,4 donne facilement un aldéhyde par réduction,

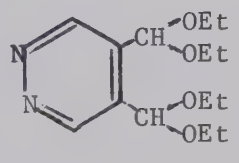
* la ou les fonctions ester en 4 dans un diester 3,4 ou 4,5 ne se réduisent pas en aldéhyde avec des rendements notables.

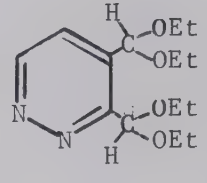
En conséquence, la réduction de ces diesters ortho de la pyridazine par des hydrures métalliques n'est pas une voie d'accès intéressante aux dialdéhydes, par contre des formyl-3 pyridazines peuvent être préparées avec de bons rendements.

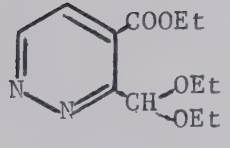
d) Acétalisation

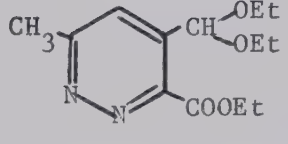
Pour caractériser plus facilement les aldéhydes obtenus, nous les avons acétalisés par l'orthoformiate d'éthyle. Cette réaction se fait avec un très bon rendement et permet une purification facile par élution sur colonne d'alumine neutre de l'acétal obtenu. Celui-ci comme nous l'avons déjà indiqué est peu réactif et s'hydrolyse difficilement. De plus, l'acétalisation sur le produit brut permet de déterminer les quantités d'aldéhyde formé. Nous avons ainsi préparé tous les acétals correspondants.

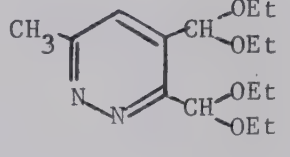




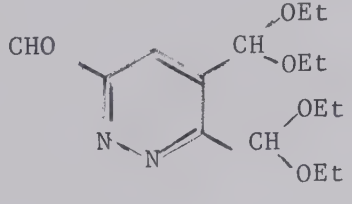




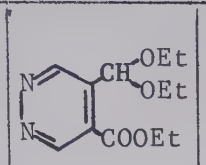
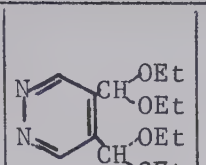
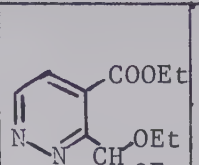
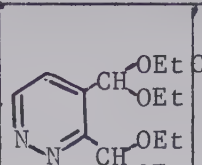
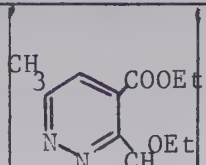
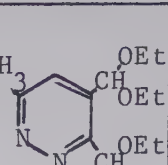
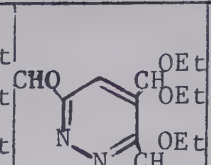
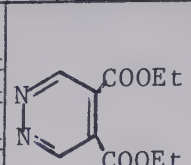
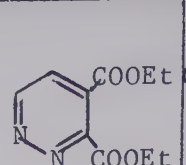
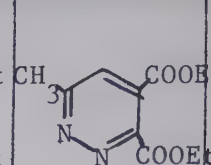




Remarque : A partir de la méthyl-6 bis diéthoxyméthyl-3,4 pyridazine, nous avons préparé par oxydation à l'aide d'anhydride sélénieux un dérivé de la triformyl-3,4,6 pyridazine : la formyl-6 bis diéthoxyméthyl-3,4 pyridazine.



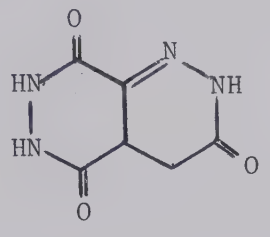
L'interprétation des spectres de ces acétals est résumée dans le tableau de la page suivante.

										
H_3	9,45	9,35	—	—	—	—	—	9,50	—	—
H_5	—	—	7,58	7,78	7,43	7,65	8,35	—	7,82	7,73
H_6	9,60	9,35	9,28	9,20	—	—	—	9,50	9,40	—
H acétal 3	—	—	6,08	6,10	6,0	6,05	6,12	—	—	—
H acétal 4	6,24	5,82	—	5,82	—	5,76	5,9	—	—	—
CH_2 ester 3	—	—	—	—	—	—	—	—	4,45	4,47
CH_2 acétal 3	—	—	3,78	3,7	3,75	3,7	3,7	—	—	—
CH_2 ester 4	4,52	—	4,45	—	4,3	—	—	4,45	4,45	4,47
CH_2 acétal 4	3,7	3,52	—	3,7	—	3,7	3,7	—	—	—
CH_3 ester 3	—	—	—	—	—	—	—	—	1,38	1,38
CH_3 ester 4	1,45	—	1,42	—	1,4	—	—	1,3	1,43	1,42
CH_3 acétal 3	—	—	1,27	1,23	1,24	1,22	1,23	—	—	—
CH_3 acétal 4	1,25	1,22	—	1,22	—	1,22	1,21	—	—	—
CH_3 en 6	—	—	—	—	2,75	2,7	—	—	—	2,83

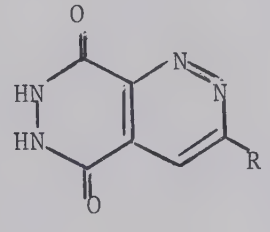
II - SYNTHESES DE PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINES ET DE PYRIDAZINES -3,4 DISUBSTITUEES

La synthèse de dialdéhydes et d'aldéhydes esters en position voisine de la pyridazine permet d'accéder à des pyridazino [4,5-c] pyridazines jusqu'ici inconnues.

Il existe peu de produits connus possédant ce squelette hétérocyclique. Le premier dérivé de l'hétérocyclique a été décrit par GAULT en 1954 (13) :



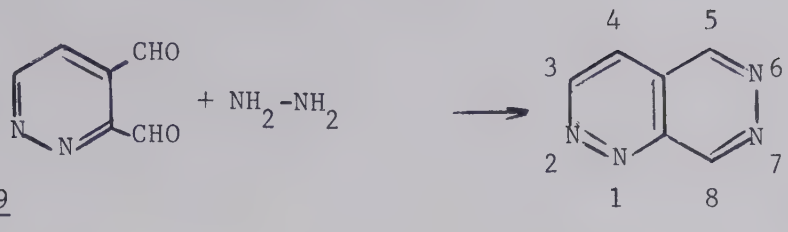
Tous les autres dérivés ont été obtenus par SINGERMANN et CASTLE en 1967 (4). Ces auteurs ont préparé des dérivés dihydroxylés et étudié des réactions du groupe hydroxyle.



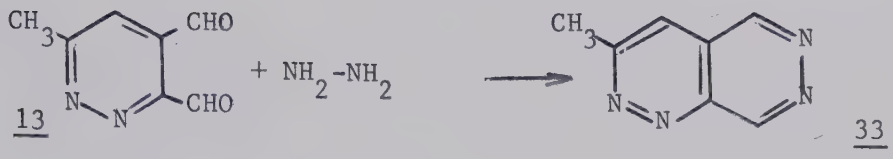
1) SYNTHESE DE LA PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE ET DE LA METHYL-3 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

Nous avons condensé l'hydrazine avec les diformyl pyridazines 13 et 29. A partir de la diformyl-3,4 pyridazine 29 nous obtenons un nouvel hétérocycle fondamental. Les quantités de diformyl pyridazine produites étant très faibles comme nous l'avons vu plus haut, l'obtention

de l'hétérocycle a été difficile (12).

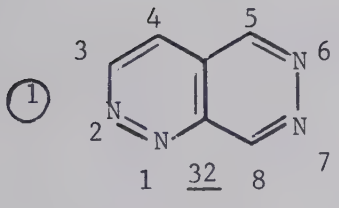


29 32

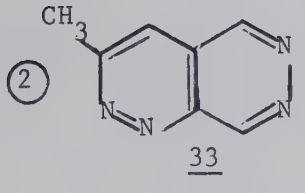


13 33

Nous obtenons ainsi la pyridazino [4,5-c] pyridazine 32 et son dérivé méthylé en 3. Nous présentons ci-dessous leurs spectres de R.M.N. :



	H_3	H_4	H_5	H_8	CH_3
①	9,88	8,17	9,80	10,2	



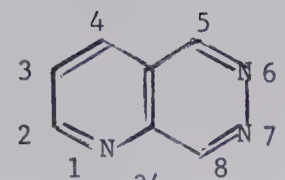
	H_3	H_4	H_5	H_8	CH_3
②		7,73	9,58	10,08	3,11

Identification des signaux en R.M.N. des protons de l'hétérocycle méthylé 33 :

Le proton qui est le moins déblindé est le proton 4. Ce résultat est constant dans la série pyridazinique.

Les deux signaux à 9,58 et 10,08 appartiennent aux protons 5 et 8. On utilise deux méthodes pour l'attribution :

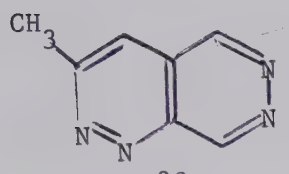
* Analogie avec la pyrido [2,3-d] pyridazine 34 (1) :



34

H_8 : 9,79

H_5 : 9,63



33

H_8 : 10,08

H_5 : 9,58

Le proton le plus déblindé est le proton 8. L'effet de déblindage des deux azotes pyridaziniques voisins est supérieur à celui de l'azote pyridinique seul. Le proton 5 est peu déplacé.

* Etude des couplages :

Le proton 8 est couplé avec le proton 5 (couplage para) et avec le proton 4 (couplage 5J). Son signal est un quadruplet alors que le proton 5 présente un doublet. Etant donné la petitesse des couplages ($J_{5,8}$= 1,5 Hz) ($J_{4,8}$= 0,75 Hz) les signaux se présentent sous la forme d'un doublet à 9,58 pour H_5 et d'un massif à 10,08 pour H_8.
Les deux méthodes concordent pour attribuer les deux signaux.

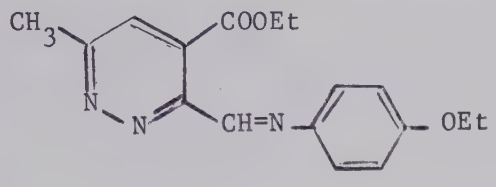
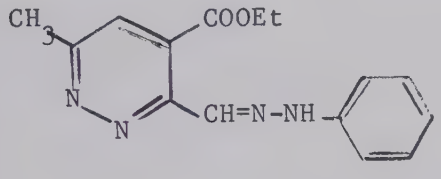
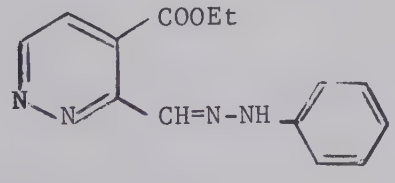
Hétérocycle 32 :

La présence d'un hydrogène en 3 ajoute un signal dans la zone des protons pyridaziniques. Le couplage $J_{3,4}$= 6 Hz permet d'attribuer sans problème les deux doublets à 9,88 et 8,17 ppm respectivement aux deux protons 3 et 4. Les protons H_5 et H_8 sont identifiés comme précédemment : on remarque que les protons de cet hétérocycle fondamental sont tous plus déblindés que ceux du dérivé méthylé en 3 ; l'écart entre H_5 et H_8 reste sensiblement le même.

2) CONDENSATION D'AMINES ET D'HYDRAZINES SUR LES ALDEHYDES ESTERS

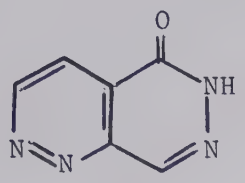
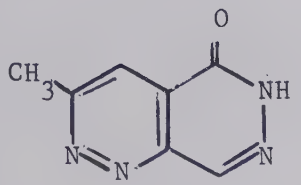
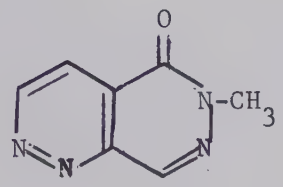
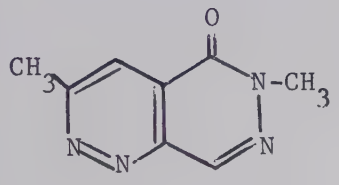
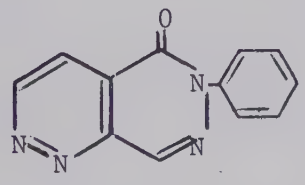
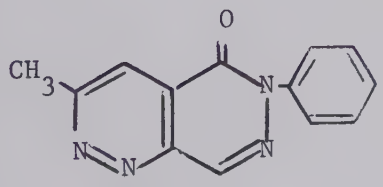
a) Produits linéaires

Nous avons condensé sur les aldéhydes esters 3,4 obtenus des hydrazines substitutées et la para phénétidine. En opérant à froid on obtient des produits de condensation linéaires dont nous donnons la partie intéressante du spectre de R.M.N. :

	H_3	H_4	-CH=
	—	7,38	8,95
	—	7,31	8,17
	9,05	7,48	8,18

b) Produits cyclisés

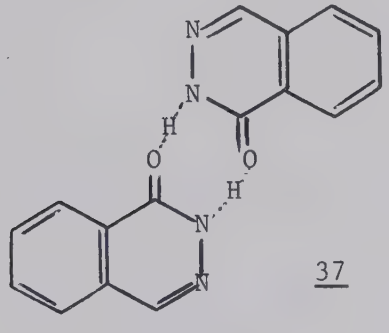
En opérant à la température de reflux de l'alcool les hydrazones linéaires se cyclisent. Toutefois avec l'hydrazine et la méthyl-hydrazine, la cyclisation a lieu à froid instantanément et on n'obtient pas de produit linéaire. Les produits cyclisés sont des oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazines.

	H_3	H_4	H_8	$\nu_{C=O}$
 35	7,09	5,75	6,15	1685 F
 36	——	5,74	6,25	1685 F
	7,22	5,87	6,34	1670 F
	——	5,87	6,41	1650 F
	7,28	5,93	6,50	1660 F
	——	5,85	6,46	1670 F

c) Tautomérie

Les composés 35 et 36 présentent une tautomérie de type "lactame-lactime" :

Cette tautomérie a été abondamment étudiée dans la littérature sur des produits analogues (16, 17). MORI (14), MASON (15), CHEINKER (18) donnent la structure lactame comme étant la plus probable. Récemment SOHAR (19) étudiant le phtalazinone 37 a conclu que ce produit se trouvait surtout sous une forme dimère à l'état solide. (spectre U.V. (20)).



37

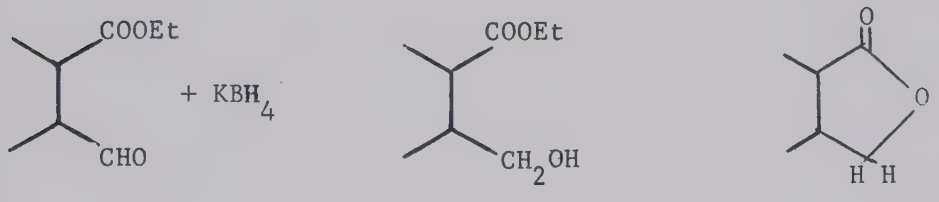
Les spectres I.R. de la méthyl-3 oxo-5 pyridazino [4,5-c] pyridazine 36 et de l'oxo-5 pyridazino [4,5-c] pyridazine 35 présentent des caractéristiques proches de celui de la phtalazinone 37 notamment un signal $\nu_{C=O}$ important vers 1690 F caractéristique d'un C=O amide et une bande large avec un maximum vers 2860 cm^{-1} qu'on attribue à la vibration d'un N-H lié.

On peut en déduire que les monohydroxypyridazinopyridazines 35 et 36 sont sous forme lactame à un très fort pourcentage.

3) REDUCTION DE LA METHYL-6 FORMYL-3 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-4 12

Nous avons réduit la méthyl-6 formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 12 par le borohydrure de potassium pour obtenir la lactone correspondante.

Le schéma réactionnel de ce type de réduction est le suivant :

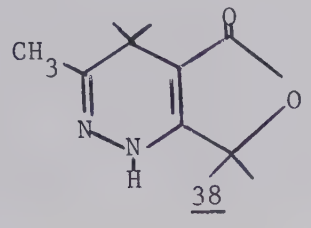


Il y a réduction de la fonction aldéhyde puis cyclisation.

Cette réaction appliquée à la méthyl-6 formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 ne conduit pas à la lactone attendue mais à un produit hydrogéné (dihydropyridazine).

L'étude du spectre de R.M.N. du produit obtenu nous a permis de lui attri-

buer la structure 38. C'est donc la méthyl-6 tétrahydro-1,3,4,7 oxo-1 furo [4,5-c] pyridazine 38.



38

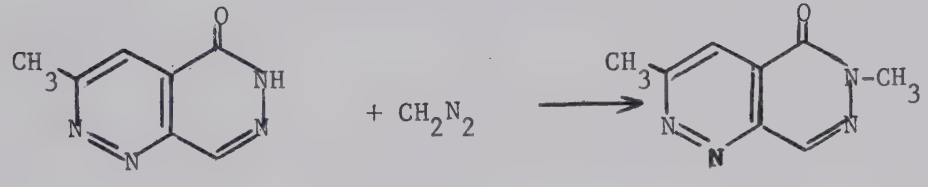
L'obtention d'une pyridazine hydrogénée montre encore la grande facilité de réduction du cycle par les hydrures, ce que nous avions déjà noté auparavant.

III - REACTIONS DU DIAZOMETHANE ET DU SULFATE DE DIMETHYLE AVEC LES HYDROXY PYRIDAZINO PYRIDAZINES.

Les monohydroxy et dihydroxy pyridazino pyridazines obtenues sont susceptibles d'une tautomérie de type "lactame lactime" comme nous l'avons vu plus haut. L'action du diazométhane et de l'anhydride acétique sur des composés analogues a été abondamment étudiée dans la littérature. Nous avons entrepris une étude semblable sur les hydroxy pyridazino pyridazines pour identifier les isomères formés.

1) ACTION DU DIAZOMETHANE SUR LA METHYL-3 OXO-5 DIHYDRO-5,6 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

Nous avons fait agir le diazométhane sur la méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine 36.



36 39

Le spectre de R.M.N. du produit brut est identique à celui de la diméthyl-3,6 oxo-5 pyridazino [4,5-c] pyridazine 39 obtenue précédemment par condensation de la méthyle hydrazine avec la méthyl-6 formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 12. Il n'y a pas de signal correspondant à une groupe méthoxylé dans le spectre de R.M.N.

Remarquons que la forme lactame semble être prépondérante aussi pour le produit de départ.

Si on considère que la forme pyridazinone est la forme la plus stable pour les hydroxy pyridazines, cette forme aura tendance à se maintenir au cours des réactions effectuées. On obtiendra alors préférentiellement l'isomère ayant gardé la forme pyridazinone de départ : dans ce cas l'isomère N méthylé.

Les mécanismes de méthylation par le diazométhane sont controversés ; il existe deux théories, celle de GOMPPER (21) et celle de ARNDT qui est beaucoup plus ancienne.

* Théorie de GOMPPER

a) premier stade : arrachement d'un proton à un composé à hydrogène mobile.

$$Z - H + CH_2N_2 \longrightarrow Z^{\ominus} + CH_3N_2^{\oplus}$$

b) deuxième stade : réaction de substitution nucléophile SN1 ou SN2 de l'anion formé avec le diazométhane.

$$CH_3 - N_2^{\oplus} \longrightarrow CH_3^{\oplus} + N_2$$
$$CH_3^{+} + Z^{\ominus} \longrightarrow CH_3Z \qquad \text{SN1}$$

$$CH_3 - N_2^{\oplus} + Z^{\ominus} \longrightarrow CH_3Z + N_2 \qquad \text{SN2}$$

Ces deux réactions concurrentes peuvent conduire à des composés différents quand elles s'appliquent à des anions $Z^{\ominus}$ susceptibles de présenter plusieurs

formes mésomères. Selon GOMPPER, pour la réaction SN1 l'attraction entre le cation méthyle et l'atome de plus grande densité électronique est le facteur prépondérant.

Pour la réaction SN2 la nucléophilité de l'atome de l'anion mésomère est le facteur essentiel.

* Théorie de ARNDT

Remplacement direct d'un H par un CH_3.

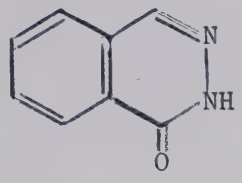
$$X - H + CH_2N_2 \longrightarrow X - H \ldots CH_2N_2$$

$$\longrightarrow N_2 + X \ldots H \ldots CH_3 \longrightarrow X - CH_3$$

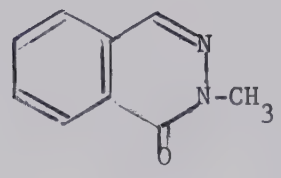
Nous ne retiendrons que la théorie de GOMPPER qui est plus analytique. Cette théorie a été appliquée au cas des lactames (22). Le comportement d'un lactame dépend de l'acidité et du poids de la forme limite C=O du carbonyle qui peut se déduire de la fréquence de vibration du C=O en I.R. Trois grands domaines peuvent être différenciés : ν C=O entre 1620 et 1680 cm^{-1} : O méthylation ; 1680 et 1720 cm^{-1} : O et N méthylation ; 1730 et 1800 cm^{-1} : N méthylation.

Les lactames 35 et 36 ayant un ν C=O à 1685 cm^{-1} devraient être O et N méthylés. Nous n'avons trouvé qu'une N méthylation. Notons que d'autres exceptions existent : la ptéridine-7 one dont le ν C=O est à 1693 cm^{-1} est N méthylée à 99 % (23, 24, 25).

La 1-phtalazinone 37 est aussi entièrement N méthylée.



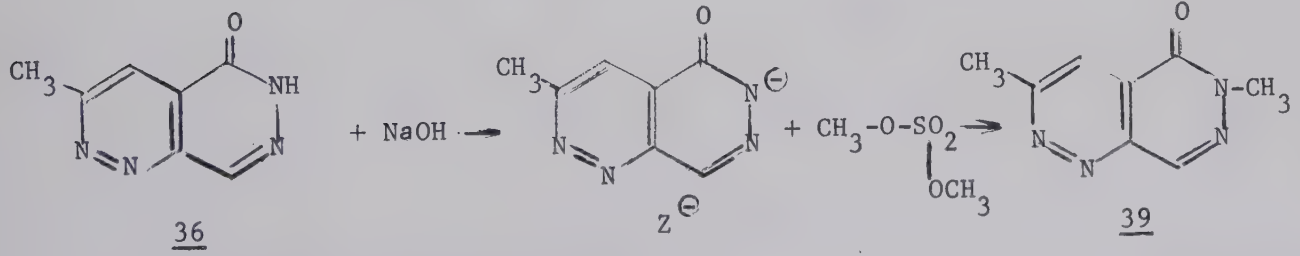
37



Cette anomalie provient de la grande polarité de la liaison C=N.

2) ACTION DU SULFATE DE DIMETHYLE SUR LA METHYL-3 OXO-5 DIHYDRO-5,6 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

Nous avons fait agir le sulfate de diméthyle en milieu basique sur la méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine 36. Nous avons obtenu un produit dont le spectre était celui de la diméthyl-3,6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine 39. Le résultat est identique à celui obtenu avec le diazométhane. Le mécanisme d'action du sulfate de diméthyle en milieu basique montre que c'est l'anion $Z^{\ominus}$ qui attaque le sulfate de diméthyle :

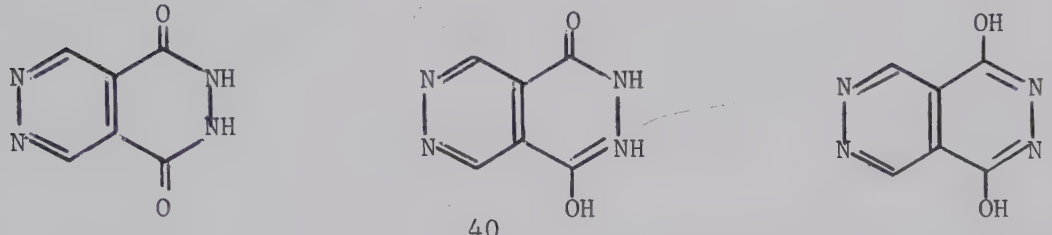


36 39

L'intervention de cet anion dans le mécanisme explique qu'on obtienne le même résultat qu'avec le diazométhane.

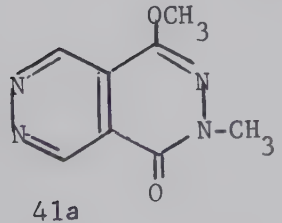
3) ACTION DU DIAZOMETHANE SUR LA DIHYDROXY-1,4 PYRIDAZINO [4,5-d] PYRIDAZINE

Nous avons poursuivi notre étude des méthylations par le diazométhane avec la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine 40 qui a été synthétisée en faisant réagir l'hydrazine avec la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-4,5 (26, 27, 28, 29). Le produit obtenu peut se présenter sous trois formes tautomères :

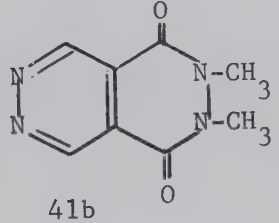


40

Cette réaction avec le diazométhane avait été faite par ADEMBRI et DE SIO (29), mais ils n'avaient obtenu que deux isomères diméthylés 41a et 41b et ne les avaient pas dosés.



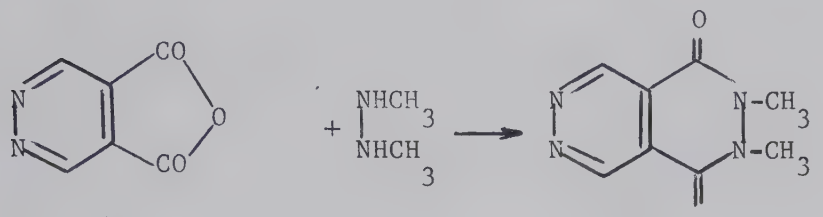
41a



41b

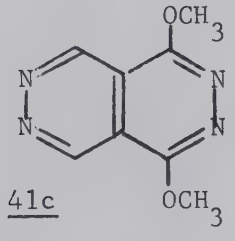
Nous avons cherché à mettre en évidence tous les isomères possibles et à les doser. Nous avons repris cette réaction dans

les mêmes conditions et avons détecté trois espèces différentes dans le spectre de R.M.N. du produit brut. L'identification du dérivé di N méthylé 41b se fait par comparaison avec le spectre du produit obtenu par condensation de la diméthyl-1,2 hydrazine avec l'anhydride de l'acide pyridazine dicarboxylique-4,5 42.



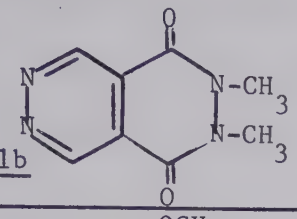
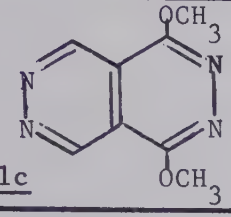
42 41b

L'identification de la diméthoxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine se fait avec le spectre de ce produit publié par C. DORMANN (27).

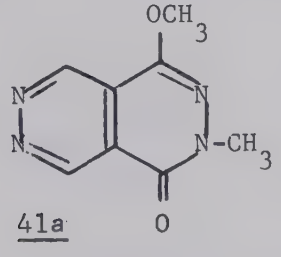


41c

Nous présentons ci-après les signaux en R.M.N. des espèces 41c et 41b et du produit brut de réaction.

	CH_3	H pyridazine
 41b	3,78	9,94
 41c	4,28	entre 9,73 et 9,86
Produit brut		
41a	3,78	9,66 doublet
41b	4,07	9,80
41c	4,28	9,93 doublet

Dans le produit brut les signaux à 4,28 et 3,78 ppm correspondent respectivement aux groupes méthyles des isomères di O méthylés 41c et di N méthylés 41b. Le signal à 4,07 appartient au groupe méthoxy de la forme mixte 41a.



41a

En effet, les groupes méthoxy ont un déplacement chimique δ supérieur à 4 ppm et les groupes N méthyle un déplacement chimique δ inférieur à 3,9 ppm (29). Les signaux des protons pyridaziniques qui sont sous forme de doublets ne peuvent appartenir qu'à une forme dissymétrique donc à la forme 41a. Le signal à 9,80 appartient à la forme di O méthylée 41c. Nous avons attribué tous les signaux présents dans le spectre. Notons

que le signal des protons pyridaziniques de la forme 41b est masqué par le doublet de la forme 41a et que le groupe N méthyle de la forme 41a est masqué par les groupes N méthyles de la forme 41b.

Nous avons là un moyen de doser les différents isomères dans le mélange. Si on appelle x_1, x_2 et x_3 les hauteurs d'intégration des signaux des protons pyridaziniques situés respectivement à 9,93, 9,80 et 9,66 ppm, nous avons :

$x_1 = 7,5$ $\qquad$ $x_2 = 1,5$ $\qquad$ $x_3 = 6$ divisions

Les signaux correspondent aux protons de différents isomères :

x_1 ⟷ H_8 forme mixte 41a + H_8 et H_5 forme di N méthylée 41b

x_2 ⟷ H_8 et H_5 forme diméthoxylée 41c

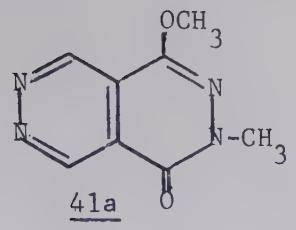
x_3 ⟷ H_5 forme mixte 41a

Les pourcentages des différents isomères sont alors :

mixte 41a $\qquad \dfrac{2x_3}{x_1 + x_2 + x_3} = 80\ \%$

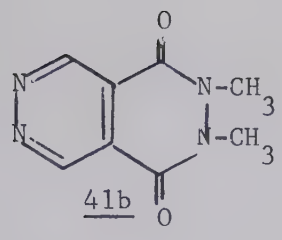
di N méthylé 41b $\qquad \dfrac{x_1 - x_3}{x_1 + x_2 + x_3} \simeq 10\ \%$

di méthoxylé 41c $\qquad \dfrac{x_2}{x_1 + x_2 + x_3} \simeq 10\ \%$



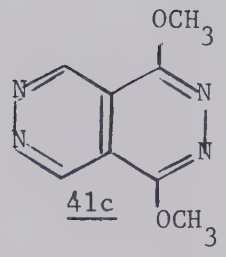
41a

80 %



41b

10 %



41c

10 %

La comparaison avec les résultats d'ADEMBRI et DE SIO amène les remarques suivantes : ces auteurs obtiennent 80 % d'un produit sublimant à 80°C sous 0,05 mm qu'ils estiment être la forme mixte 41a et un peu d'un produit plus "lourd" qui est l'isomère di N méthylé 41b. Il nous semble que le produit plus léger sublimé en premier par ces auteurs contenait en mélange la forme mixte 41a et la forme diméthoxylée 41c, formes difficiles à distinguer en I.R. qui est la méthode d'identification utilisée par ces auteurs.

Le produit le plus lourd est la forme N méthylée 41b que nous trouvons en quantité de 10 %.

Incertitudes sur ces résultats :

l'erreur de hauteur est de 0,5 mm :

$$\Delta x_1 = \Delta x_2 = \Delta x_3 = 0{,}5$$

forme mixte 41a $\quad q_M = \dfrac{2x_3}{x_1 + x_2 + x_3}$

On pose $T = x_1 + x_2 + x_3$

$$\frac{\Delta q_M}{q_M} = \Delta x_3 \frac{x_1 + x_2}{x_3 \cdot T} + \frac{\Delta x_1 + \Delta x_2}{T}$$

comme $\Delta x_1 = \Delta x_2 = \Delta x_3$

$$\frac{\Delta q}{q} = \frac{\Delta x}{T}\left[2 + \frac{x_1 + x_2}{x_3}\right]$$

$\Delta x = 0,5$

$x_1 = 7,5 \qquad x_2 = 1,5 \qquad x_3 = 6 \qquad T = 15$

$$\frac{\Delta q}{q} = \frac{0,5}{15}\left[2 + \frac{9}{6}\right] = \frac{12}{100}$$

$$q_M = (80 \mp 10)\ \%$$

Pour les autres formes, on trouve :

forme di N méthylée

41b

$$q_{di\ N} = \frac{x_1 - x_3}{x_1 + x_2 + x_3}$$

$$\frac{\Delta q_{di\ N}}{q_{di\ N}} \Delta x \frac{x_2 + 2x_3}{\left[x_1 - x_3\right] T} + \Delta x \frac{2x_1 + x_2}{\left[x_1 - x_3\right] T} + \frac{\Delta x}{T}$$

$$\frac{\Delta q_{di\ N}}{q_{di\ N}} = 67\ \%$$

$q_{diN\ CH_3} = (10 \mp 7)\ \%$

forme diméthoxylée

41c

$$q_{diOCH_3} = \frac{x_2}{x_1 + x_2 + x_3}$$

$$\frac{\Delta q_{diOCH_3}}{q_{diOCH_3}} = \frac{\Delta x}{T}\left[\frac{x_1 + x_3}{x_2} + 2\right]$$

$$\frac{\Delta q_{diO}}{q_{diO}} = 37\ \%$$

$q_{diOCH_3} = (10 \mp 4)\ \%$

La même réaction a été conduite dans le D.M.F., le benzène et un mélange méthanol/éther. Les pourcentages obtenus ont été :

	x_1	x_2	x_3	% diméthoxy	% diNméthyl	% mixte
D.M.F.	12	5,5	9,5	20	10	70
C_6H_6	11	2	9	10	10	80
Méthanol/éther	8	1,5	6	10	10	80

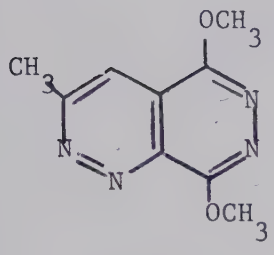
Il faut remarquer que la proportion de l'isomère di N méthylé 41b est à peu près constante alors que celle de l'isomère di méthoxylé 41c varie du simple au double quand on passe du benzène au D.M.F. et ceci au détriment de la forme mixte. On peut en conclure que le D.M.F. favorise la O méthylation par rapport à la N méthylation, ce que GOMPPER a déjà observé.

4) ACTION DU DIAZOMETHANE SUR LA METHYL-3 DIHYDROXY-5,8 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

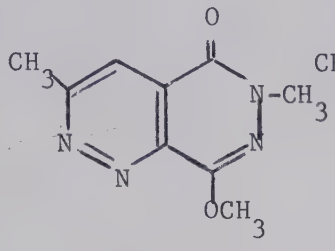
Ce composé à été préparé en faisant agir l'hydrazine sur la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 (30). Nous avons fait agir le diazométhane sur la méthyl-3 dihydroxy-5,8 pyridazino [4,5-c] pyridazine. Le solvant utilisé est le D.M.F.

Le spectre de R.M.N. obtenu est complexe dans la zone correspondant

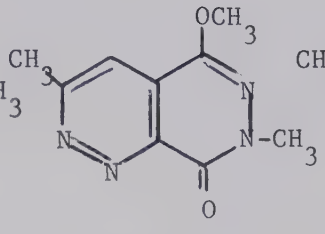
aux groupes N méthyle et méthoxy indiquant la présence de nombreux isomères. Il y a quatre isomères possibles :



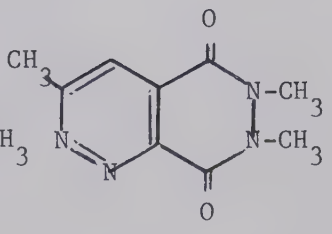
43a



43b



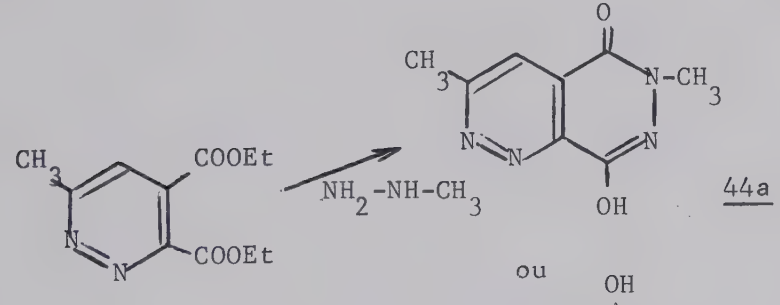
43c



43d

Avant de doser les différentes formes en présence, nous avons été amené à attribuer les signaux correspondants aux différents isomères dans le spectre du produit brut. Pour cela, nous avons synthétisé l'un des isomères : 43b

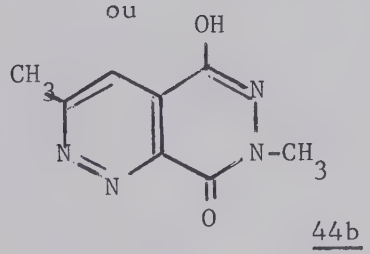
Nous avons condensé la méthylhydrazine sur la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4. Nous obtenons un seul composé dont la structure est 44a ou 44b.



6

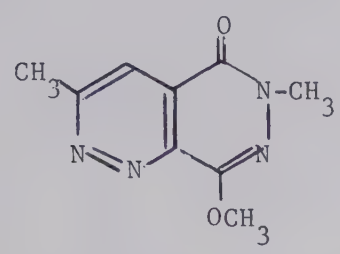
44a

ou



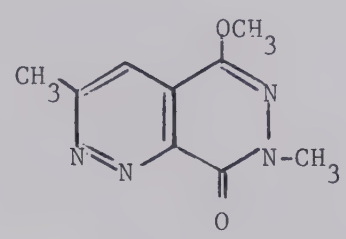
44b

Le composé 44a ou 44b est méthylé par le diazométhane.



43b

ou

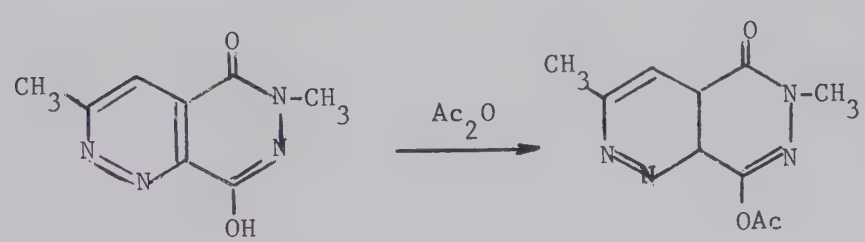


43c

Là encore, l'analyse du spectre de R.M.N. du produit brut montre qu'on obtient un seul produit 43b ou 43c. La structure est déterminée de la façon suivante :

Le proton H_4 dans les spectres des produits 44 et 43 obtenus, a le même déplacement chimique de 8,18 ppm. L'environnement magnétique de H_4 est donc le même dans ces deux produits. La seule possibilité est donc d'avoir 44a et 43b dans lesquels le proton H_4 est en péri d'un C=O.

Pour confirmer cette identification, nous avons fait réagir l'anhydride acétique sur 44, nous obtenons un seul produit O-acétylé 45. Les protons H_4 de 44 et 45 ont les mêmes déplacements chimiques. La seule possibilité est d'avoir la réaction suivante :

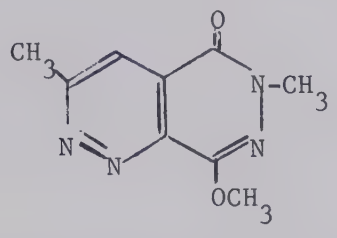


44a

45

Ce qui confirme parfaitement la structure de 44 et donc de 43.

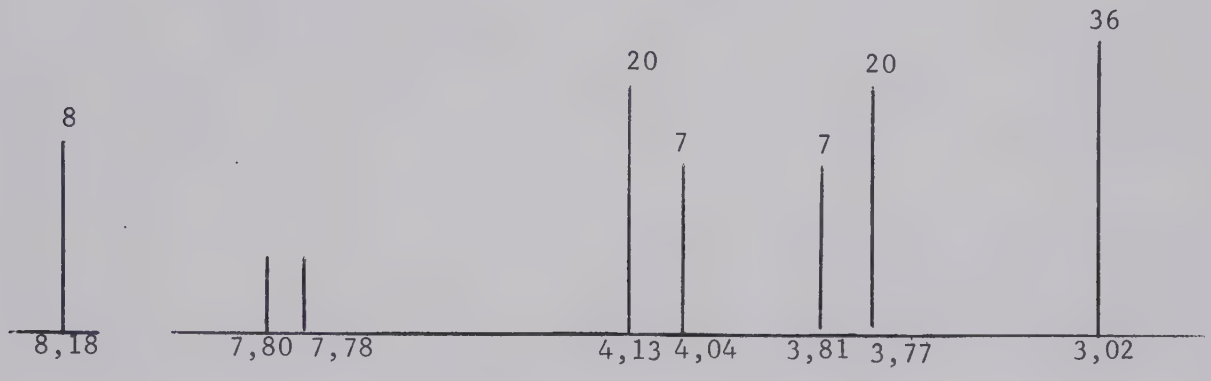
Ayant identifié l'isomère 43b :



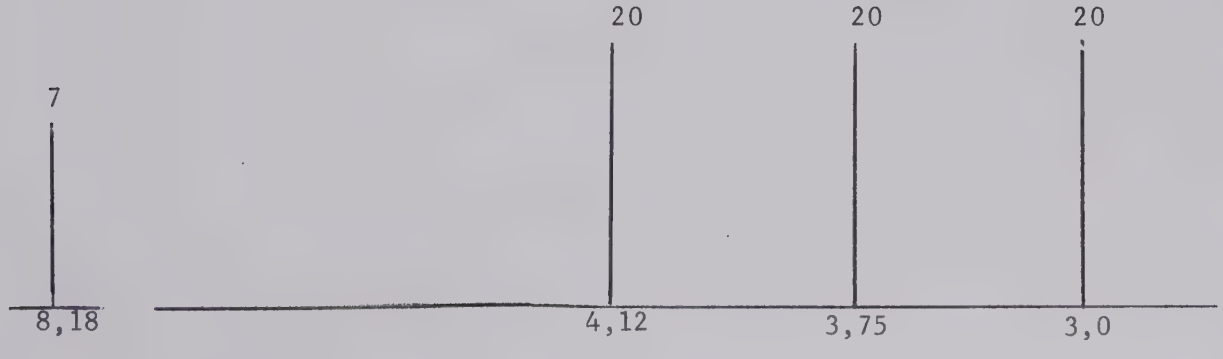
nous pouvons retrouver ses signaux dans le spectre de R.M.N. du lactame soumis à l'action du diazométhane.

Les spectres du produit brut et de l'isomère 43b sont schématisés ci-dessous :

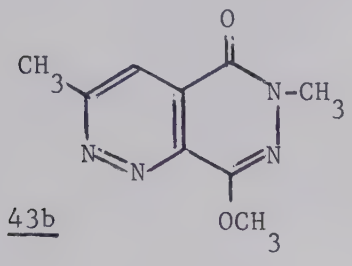
Produit brut :



Isomère 43b :

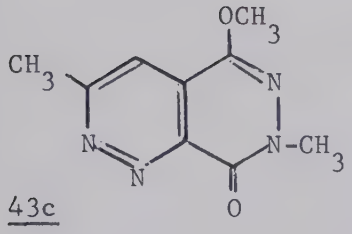


Dans le produit brut les signaux à 3,77 et 4,13 ppm appartiennent à l'isomère 43b. Les signaux à 3,81 et 4,04 ppm de hauteur d'intégration égale appartiennent à un isomère mixte O et N méthylé donc à l'isomère 43c. La hauteur d'intégration du méthyle en 3 donne la quantité totale de tous les isomères ; on peut donc les doser.



43b

$$\% = \frac{20}{36} \times 100 = 55\ \%$$



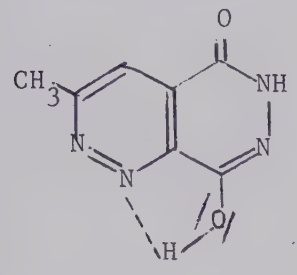
43c

$$\% = \frac{7}{36} \times 100 = 20\ \%$$

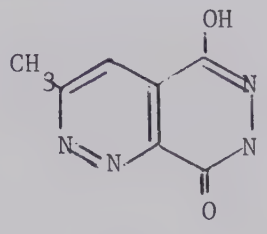
On peut conclure que les formes mixtes représentent 75 % des produits obtenus par méthylation de la méthyl-3 dihydroxy-5,8 pyridazino [4,5-c] pyridazine par le diazométhane.

La comparaison avec les résultats de la méthylation de la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine symétrique montre l'influence très importante de la dissymétrie apportée par la position des azotes 1 et 2. Une étude comparable faite sur la dihydroxy-5,8 pyrido [2,3-d] pyridazine (31) montre aussi une plus grande proportion de O méthylation en péri de l'azote, mais la différence de proportion des deux formes est beaucoup

plus faible. On peut remarquer que la forme tautomère (b') correspondant au produit 43b diméthylé est stabilisée par liaison H avec l'azote voisin.



(b')



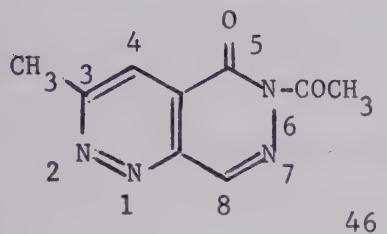
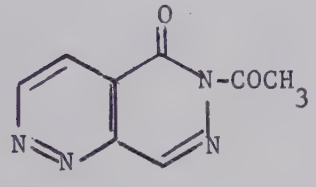
(c')

Parallèlement à l'action du diazométhane sur les dihydroxy pyridazino pyridazines, nous avons étudié leur acétylation par l'anhydride acétique.

IV - REACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE AVEC LES HYDROXY ET AMINO PYRIDAZINO PYRIDAZINES.

1) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA METHYL-3 OXO-5 DIHYDRO-5,6 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE ET L'OXO-5 DIHYDRO-5,6 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

Nous présentons ci-dessous les produits obtenus avec leurs caractéristiques spectrales intéressantes :

	CH_3 acétyle	CH_3 cycle	H_4	H_8	H_3	ν C=O
 46	2,74	3,03	8,24	8,80		1765 1685
 47	2,74		8,38	8,80	9,73	1765 1690

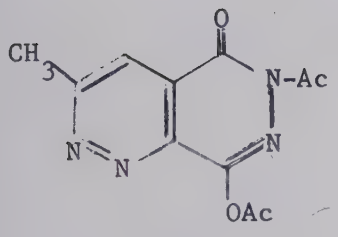
Nous n'avons pas remarqué de signaux vers 2,5 ppm correspondant à une acétylation sur l'oxygène (32). L'acétylation des mono hydroxy pyridazino [4,5-c] pyridazines donne les mêmes résultats que l'action du diazométhane ou du sulfate de diméthyle, c'est-à-dire uniquement substitution sur l'azote.

2) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA METHYL-3 DIHYDROXY-5,8 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

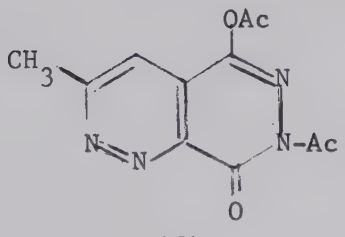
Le spectre de R.M.N. du produit brut obtenu présente les caractéristiques suivantes :

$OCOCH_3$	$NCOCH_3$	H_4	CH_3 cycle
2,45	2,70	8,15	2,98

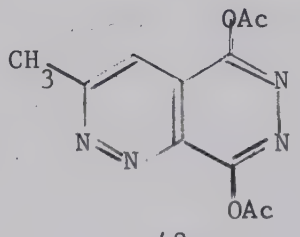
Il y a quatre isomères possibles :



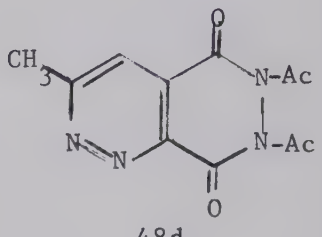
48a



48b



48c

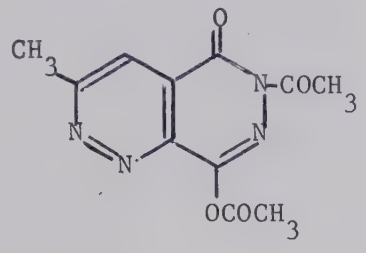


48d

Dans la zone des protons pyridaziniques il n'y a qu'un seul signal à 8,15 ppm pour le proton H_4. Ce déplacement chimique correspond à celui d'un proton situé en péri d'un CO comme nous l'avons vu pour les dérivés méthylés de l'hétérocycle 33. Nous ne pouvons avoir que les isomères 48a et 48d. Le spectre de R.M.N. présente des signaux correspondant à des groupes N acétyle et O acétyle. Ces signaux ont même hauteur d'intégration. Le spectre est donc celui du produit 48a.

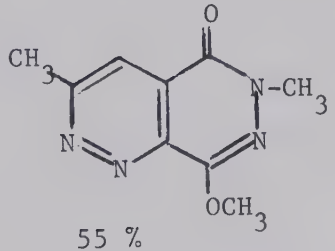
La hauteur d'intégration du méthyle en 3 est égale à celle du N méthyle et du O méthyle, ce qui confirme qu'on n'obtient qu'une qu'une seule forme 48a.

L'action de l'anhydride acétique sur la méthyl-3 dihydroxy-5,8 pyridazino [4,5-c] pyridazine conduit à un seul produit : la méthyl-3 diacétoxy-5,7 pyridazino [4,5-c] pyridazine 48a.

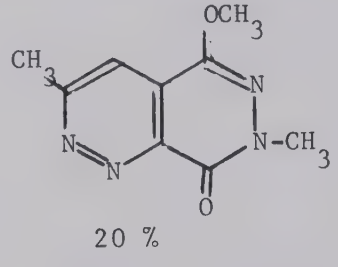


Remarque : étant donné la sensibilité de la méthode de dosage (R.M.N.), on ne peut affirmer qu'il n'existe pas un autre isomère en quantité supérieure à 5 %.

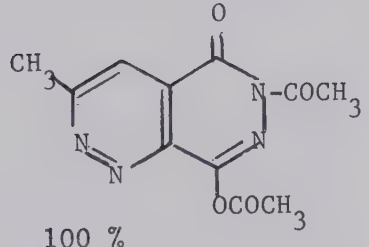
La comparaison avec les résultats de l'action du diazométhane :



55 %



20 %

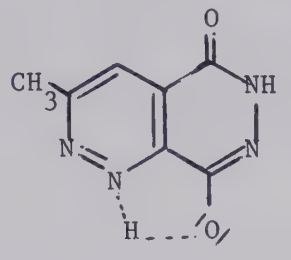


45a 100 %

montre que les isomères prépondérants ont des structures semblables. La réaction avec l'anhydride acétique, plus lente, est naturellement beaucoup

plus sélective.

Nous pouvons faire encore un parallèle entre la stabilisation de la forme de départ permettant une liaison H et l'obtention de 100 % de la forme 45a.



3) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA DIHYDROXY-1,4 PYRIDAZINO [4,5-d] PYRIDAZINE

Si les spectres de R.M.N. des dérivés acétylés des pyridazino [4,5-c] pyridazines sont aisément explicables, il n'en est pas de même dans le cas de la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine. On obtient en effet un massif compact centré à 2,35 ppm pour les signaux des protons des groupes acétyles. Le massif s'étend de 2,2 à 2,5 ppm. Dans les composés voisins, les groupes N acétyle et O acétyle ont des signaux respectivement vers 2,70 et 2,50 ppm. Dans la zone des protons pyridaziniques, on obtient trois signaux élargis vers 8 ppm.

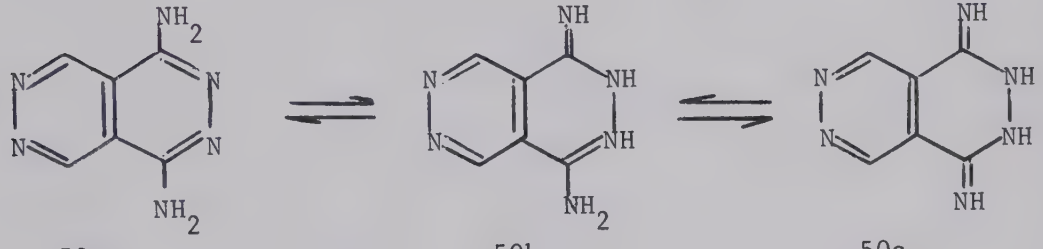
Le spectre I.R. indique la présence de plusieurs isomères O et N acétylés. L'étude des spectres R.M.N. et I.R. ne permet pas de conclure de manière satisfaisante malgré les nombreux essais effectués.

Pour résoudre ce problème nous envisageons d'étudier l'évolution du spectre de R.M.N. en fonction de la température.

Notre étude des acétylations a été poursuivie sur une diamino pyridazino pyridazine. Ces composés sont susceptibles d'une tautomérie analogue à celle des hydroxy pyridazino pyridazines et il nous a paru intéressant de comparer les produits obtenus dans les deux cas.

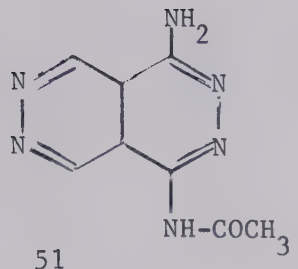
4) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA DIAMINO-1,4 PYRIDAZINO [4,5-d] PYRIDAZINE

Nous avons étudié l'acétylation de la diamino-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine 50 :



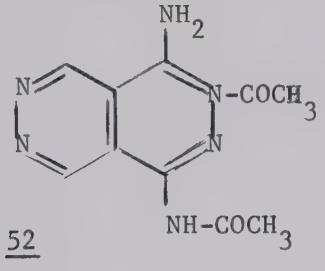
50a ⇌ 50b ⇌ 50c

Cette diamine a été préparée par la méthode de DI STEFANO et CASTLE (26). Ces auteurs ont fait agir l'anhydride acétique mais ont recristallisé le produit obtenu dans l'eau ce qui hydrolyse les liaisons N acétyle. Ils ont isolé un dérivé monoacétylé : l'acétylamino-1 amino-4 pyridazino [4,5-d] pyridazine 51.



51

Nous avons repris cette réaction et étudié le spectre de R.M.N. du produit brut. Le spectre présente deux signaux dans la région des groupes acétyles et deux signaux dans la zone aromatique. Les intégrations des différents signaux montrent qu'on a un seul dérivé. L'obtention de deux signaux aromatiques et de deux signaux dans la zone des méthyles implique une forme dissymétrique : l'amino-1 acétylamino-4 acétyl-2 pyridazino [4,5-d] pyridazine 52.

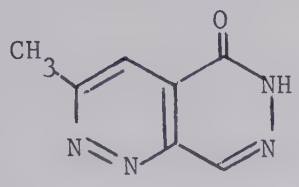
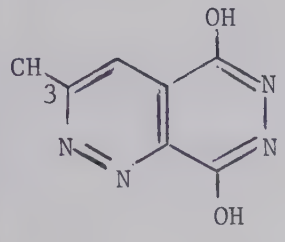
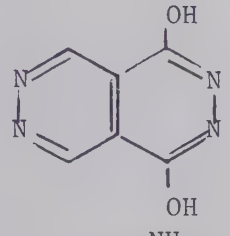
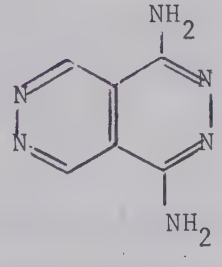


52

L'hydrolyse de ce produit donne le dérivé monoacétylé 51 décrit par DI STEFANO et CASTLE.

L'acétylation de la diamino-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine ne donne qu'un seul isomère 52 N acétylé et acétylaminé alors que la même réaction conduite sur la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine nous donnait un produit complexe.

On peut expliquer cela par une plus grande différence de stabilité entre les isomères 50a,b,c de la diamine qu'entre les isomères 49a,b,c de la dihydroxy pyridazino pyridazine.

	CH_2N_2	$(CH_3CO)_2O$
	N CH_3 100 %	N $COCH_3$ 100 %
	N CH_3, O CH_3 mixte 75 %	N $COCH_3$ O $COCH_3$ mixte 100 %
	N CH_3, O CH_3 mixte 80 %	complexe
		N $COCH_3$ NH $COCH_3$ mixte 100 %

On peut remarquer que dans le cas d'un produit dissymétrique comme la méthyl-3 dihydroxy-5,8 pyridazino [4,5-c] pyridazine, l'acétylation est une réaction plus sélective que la méthylation par le diazométhane.

CONCLUSION

Cette étude a permis d'expliquer les mécanismes de réduction des diesters ortho de la pyridazine par les hydrures métalliques. Nous avons montré la différence de comportement entre les fonctions esters en 3 et en 4.

La fonction en 3 conduit facilement à un aldéhyde par réduction alors que la fonction en 4 conduit à un aldéhyde avec un très mauvais rendement et à des produits de réduction ultérieure.

Nous avons pu préparer des aldéhydes esters et des dialdéhydes de la pyridazine jusqu'ici inconnus. Nous avons synthétisé un nouvel hétérocycle fondamental : la pyridazino [4,5-c] pyridazine, un dérivé méthylé et des dérivés hydroxylés. L'étude des réactions des hydroxy pyridazino pyridazines avec l'anhydride acétique et le diazométhane a permis d'identifier et de doser les isomères obtenus.

Ces résultats joints à des études parallèles faites dans notre laboratoire pourront permettre de tirer des conclusions valables sur la tautomérie des hydroxypyridazines. D'autre part, nous envisageons de synthétiser et d'étudier les propriétés d'autres tétrazanaphtalènes.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres infra-rouges ont été enregistrés sur un spectographe PERKIN ELMER 237.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été tracés sur un spectogtaphe VARIAN A 60.

I - PREPARATION ET REDUCTION DES DIESTERS DE LA PYRIDAZINE.

1) PREPARATION DE LA METHYL-6 PYRIDAZINE DICARBOXYLATE D'ETHYLE-3,4

Lévulinate d'éthyle

310 g (3 moles) d'acide lévulinique sont dissous dans 600 ml d'alcool éthylique absolu. On ajoute 30 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 5,5 N dans l'éthanol absolu. On laisse réagir à température ambiante pendant 8 heures.

La réaction terminée, on évapore l'alcool, reprend le résidu par l'éther, neutralise au carbonate de sodium sec, filtre et sèche. On distille ensuite sous vide (97°C sous 17 mm Hg).
Rdt = 90 % ; (103°C sous 22 mm Hg).

Ethoxy-4 pentène-4 oate d'éthyle

Ethoxy-4 pentène-3 oate d'éthyle

Un mélange de 288 g (2,2 moles) de lévulinate d'éthyle, 100 g d'éthanol absolu et 330 g (2,2 moles) d'orthoformiate d'éthyle séché sur tamis moléculaire est versé dans un ballon de 2 litres muni d'un réfrigérant. On ajoute en agitant 10 gouttes d'acide sulfurique concentré. On laisse reposer 3 heures puis on chauffe au bain-marie 12 heures. On distille sous pression atmosphérique les produits légers jusqu'à une température de distillation de 90°C. On continue la distillation sous vide (3 mm). On sépare des produits légers et on recueille 240 g de liquide entre 65-70°C. Rdt = 87 %. L'analyse en C.P.G. de ce distillat montre qu'il est composé de deux produits en quantités égales : l'éthoxy-4 pentène-4 oate d'éthyle et l'éthoxy-4 pentène-3 oate d'éthyle. Les deux produits sont séparés par chromatographie en phase gazeuse préparative avec programmation de température.

éthoxy-4 pentène-4 oate d'éthyle :

Analyse $C_9H_{16}O_3$ Calc. % C 62,8 H 9,30
Tr. % 63,4 9,34

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta.10^6$/TMS) : HCH_3éther : 1,22 ; HCH_3ester : 1,25 ;
HCH_2en 2et3 : 2,45 ; HCH_2éther : 3,75 ;
HCH_2ester : 4,17 ; HCH_2= : 3,85.

éthoxy-4 pentène-3 oate d'éthyle :

Analyse $C_9H_{16}O_3$ Calc. % C 62,8 H 9,30
Tr. % 62,2 9,5

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta.10^6$/TMS) : HCH_3éther : 1,26 ; HCH_3ester : 1,28 ;
HCH_3en 5 : 1,81 ; HCH_2en 2 : 3,02 ;
HCH_2éther : 3,75 ; HCH_2ester : 4,17 ;
H-CH= en 3 : 4,54.

Diéthoxy-4,4' pentanoate d'éthyle

La distillation précédente est continuée et on obtient entre 70-90°C sous 3 mm Hg 70 g de distillat contenant les deux isomères précédents et un produit plus lourd qu'on sépare par C.P.G. préparative. On obtient le diéthoxy-4,4' pentanoate d'éthyle.

Analyse $C_{11}H_{22}O_4$ Calc. % C 60,5 H 10,1
Tr. % 59,8 9,7

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta.10^6$/TMS) : HCH_3éther : 1,12 ; HCH_3ester : 1,22 ;
HCH_2en 2,3 : 2,16 ; HCH_2éther : 3,44 ;
HCH_2ester : 4,13.

éthoxy-4 pentène-4 oate d'éthyle :

Analyse $C_9H_{16}O_3$ Calc. % C 62,8 H 9,30
Tr. % 63,4 9,34

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta.10^6$/TMS) : HCH_3éther : 1,22 ; HCH_3ester : 1,25 ;
HCH_2en 2et3 : 2,45 ; HCH_2éther : 3,75 ;
HCH_2ester : 4,17 ; HCH_2= : 3,85.

éthoxy-4 pentène-3 oate d'éthyle :

Analyse $C_9H_{16}O_3$ Calc. % C 62,8 H 9,30
Tr. % 62,2 9,5

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta.10^6$/TMS) : HCH_3éther : 1,26 ; HCH_3ester : 1,28 ;
HCH_3en 5 : 1,81 ; HCH_2en 2 : 3,02 ;
HCH_2éther : 3,75 ; HCH_2ester : 4,17 ;
H-CH= en 3 : 4,54.

Diéthoxy-4,4' pentanoate d'éthyle

La distillation précédente est continuée et on obtient entre 70-90°C sous 3 mm Hg 70 g de distillat contenant les deux isomères précédents et un produit plus lourd qu'on sépare par C.P.G. préparative. On obtient le diéthoxy-4,4' pentanoate d'éthyle.

Analyse $C_{11}H_{22}O_4$ Calc. % C 60,5 H 10,1
Tr. % 59,8 9,7

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta.10^6$/TMS) : HCH_3éther : 1,12 ; HCH_3ester : 1,22 ;
HCH_2en 2,3 : 2,16 ; HCH_2éther : 3,44 ;
HCH_2ester : 4,13.

Dioxo-2,5 éthoxy carbonyl-3 héxanoate d'éthyle

On introduit dans un ballon de 2 litres à trois cols muni d'un réfrigérant, d'une agitation et d'une ampoule à introduction, 500 ml d'éther, 13 g de sodium en morceaux et 5 ml d'éthanol absolu.

On agite ce mélange quelques minutes puis on ajoute 10 ml d'un mélange constitué de 86 g (0,5 mole) de penténoates d'éthyle fraîchement distillés et 75 g (0,5 mole) d'oxalate de diéthyle séché sur tamis moléculaire. On attend le démarrage de la réaction qui se traduit par un brunissement de la solution puis on ajoute le reste du produit goutte à goutte en 4 heures. On laisse reposer 12 heures puis on verse lentement dans un mélange de 1 kg de glace et 1 kg d'eau. On neutralise avec 50 ml d'acide chlorhydrique concentré et on extrait par quatre fois 200 ml d'éther éthylique. On sèche la solution éthérée sur sulfate de magnésium et on obtient le dioxo-2,5 éthoxycarbonyl-3 héxanoate d'éthyle brut par évaporation de l'éther. Il n'est pas nécessaire de distiller le produit brut pour la suite des opérations. Rdt produit brut = 85 %.

Méthyl-6 dihydro-4,5 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4

On verse goutte à goutte une solution de 5 g (0,15 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 20 ml d'éthanol dans une solution maintenue à 0°C de 500 ml d'alcool éthylique absolu et de 24,5 g (0,1 mole) de dioxo-2,5 éthoxycarbonyl-3 héxanoate d'éthyle.

On laisse ensuite la réaction se terminer en ramenant la solution à la température ambiante pendant 1 heure. Après évaporation de l'alcool on obtient une huile brune que l'on traite directement par le permanganate. Rdt produit brut = 85 %.

Méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4

La méthyl-6 dihydro-4,5 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 brute est solubilisée dans 500 ml d'acétone. On ajoute progressivement du permanganate de potassium en maintenant la solution à 10°C jusqu'à persistance de la coloration (environ 34 g).

On filtre, lave le précipité à l'acétone, sèche le filtrat et évapore sous vide. On obtient une huile brune que l'on purifie par passage sur une colonne d'alumine neutre avec l'éther éthylique comme éluant.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_3 ester 4 : 1,38 ; HCH_3 ester 3 : 1,42 ; HCH_2 ester 3 et 4 : 4,47 ; H_5 7,73 ; HCH_3 en 6 : 2,83.

2) PREPARATION DE LA PYRIDAZINE DICARBOXYLATE D'ETHYLE-3,4

Une solution de 24 g (0,1 mole) de méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 et de 500 ml de dioxane est agitée et mise à reflux dans un ballon d'un litre à trois cols muni d'une agitation et d'un réfrigérant. On ajoute toutes les demi-heures 5 g d'oxyde de sélénium fraîchement préparé. On suit l'évolution de la réaction en contrôlant la disparition du produit de départ en C.P.G. sur des prises d'essai faites comme suit : on prélève 1 ml de la solution qu'on refroidit à température ordinaire. On ajoute une pointe de spatule de carbonate de sodium, agite la solution et injecte en C.P.G. Quand 80 % du produit de départ a disparu on arrête l'introduction d'oxyde de sélénium. On en met environ 50 g en 6 heures.

On évapore le dioxane sous pression réduite, reprend

le résidu par 500 ml d'éther éthylique. On lave la solution éthérée avec 100 ml d'une solution de carbonate de sodium à 10 % puis avec 100 ml d'eau. On sèche la solution éthérée et évapore le solvant. On obtient 15 g d'une huile noire qu'on purifie par élution sur colonne d'alumine neutre avec l'éther éthylique comme éluant. On obtient environ 10 g (50 %) d'une huile jaune clair de pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta.10^6$/TMS) : HCH_3 ester 3 : 1,38 ; HCH_3 ester 4 : 1,43 ; HCH_2 ester 3 et 4 : 4,45 ; H_5 : 7,82 ; H_6 : 9,40 ; $J_{5,6} \simeq 5$ Hz.

3) PREPARATION DE LA PYRIDAZINE DICARBOXYLATE D'ETHYLE-4,5

Oxydation de la phtalazine

150 g (1,15 moles) de phtalazine obtenue par condensation de l'hydrazine sur l'aldéhyde phtalique sont versés dans trois litres d'eau que l'on chauffe à 70°C.

On introduit alors 1050 g (6,6 moles) de permanganate de potassium par petites portions de façon à maintenir la température de l'eau à 70°C. Quant tout le permangante est introduit, on chauffe à nouveau à 70°C jusqu'à ce que tout le permanganate ait été consommé.

On filtre ensuite le gâteau de MnO_2 et on lave avec de l'eau chaude. On évapore la solution aux 2/3 et on acidifie par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 3. L'acide pyridazine dicarboxylique-4,5 précipite. On filtre, lave avec un peu d'eau puis d'alcool, et on sèche le produit. Rdt = 70 %.

Estérification de l'acide pyridazine dicarboxylique-4,5

On met en suspension 100 g (0,6 mole) de diacide dans 540 ml d'alcool éthylique absolu. On verse ensuite, goutte à goutte, 160 ml d'acide sulfurique concentré de façon à maintenir un léger reflux d'alcool.

Le diacide se solubilise au fur et à mesure de l'introduction de l'acide sulfurique.

Après refroidissement, on ajoute 1 litre de chloroforme et 150 ml d'eau. On neutralise par de l'hydrogénocarbonate de sodium. On filtre le gâteau formé, on lave avec du chloroforme et on sèche la solution avec du sulfate de magnésium. On évapore le chloroforme pour obtenir une huile brune. Cette huile brune est purifiée par chromatographie sur colonne d'alumine neutre en éluant à l'éther éthylique pour donner une huile jaune clair clair de pyridazine dicarboxylate d'éthyle-4,5. Rdt = 50 %.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta 10^6$/TMS) : HCH_3 ester 4 et 5 : 1,3 ;

HCH_2 ester 3 et 4 : 4,45 ; H_3 et $_5$: 9,50.

4) REDUCTION DE LA METHYL-6 PYRIDAZINE DICARBOXYLATE D'ETHYLE-3,4

Préparation de la méthyl-6 diformyl-3,4 pyridazine

Dans un ballon de 500 ml à trois tubulures muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à air, protègé de de l'humidité par des gardes à chlorure de calcium on introduit 300 ml de toluène fraîchement distillé et 5,5 g (0,023 mole) de méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4.

On agite et refroidit à -70°C par un mélange acétone carboglace. On ajoute lentement et par petites portions 14 ml d'hydrure de diisobutyl aluminium. La réaction est suivie en C.P.G. en prélevant des échantillons de 2 ml qui sont hydrolysés à -70°C par 0,5 ml d'un mélange d'hydrolyse contenant 65 ml d'éther, 30 ml d'acide acétique et 5 ml d'eau. On arrête la réaction quand le pic correspondant à l'aldéhyde ester a disparu. On hydrolyse à -70°C par le mélange d'hydrolyse précédent et laisse réchauffer une demi-heure. On ramène à température ambiante au bain d'eau.

L'alumine précipitée est filtrée et lavée par deux fois 100 ml de toluène à 50°C et deux fois 200 ml de toluène à température ambiante. Le filtrat et les solutions sont rassemblés et séchés sur sulfate de magnésium. On évapore sous vide le toluène et obtient une huile brune qui est analysée en C.P.G. De cette huile on obtient en C.P.G. préparative 200 mg de méthyl-6 diformyl-3,4 pyridazine.

I.R. CCl_4 : CH aldéhyde 2860 m
C=O 1720 F ; 1700 F.
C=N, C=C 1615 f ; 1580 f.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_3 en 6 : 2,90 ; H_5 : 7,70 ;
HCHO en 3 : 10,45 ; HCHO en 4 : 10,75.

Acétalisation de la méthyl-6 diformyl-3,4 pyridazine

L'huile brune obtenue lors de la réduction de la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 est mise en solution avec 10 ml d'orthoformiate d'éthyle et 5 ml d'éthanol saturé en acide chlorhydrique 5,5 N. On laisse reposer une nuit. On neutralise la solution avec du carbonate de sodium, filtre, sèche et évapore le solvant. On reprend par l'éther éthylique et lave à l'eau la solution éthérée. Le solvant est séché et évaporé sous vide. On obtient une huile brune qu'on purifie par

élution sur colonne d'alumine neutre avec de l'éther comme éluant. La séparation peut se faire aussi par C.P.G. préparative. On obtient environ 200 mg d'une huile blanche de méthyl-6 bis diéthoxyméthyl-3,4 pyridazine.

Analyse $C_{15}H_{26}O_4N_2$	Calc. %	C 60,1	H 8,70	N 9,45
	Tr. %	60,1	8,7	9,5

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_3 acétal 3 et 4 : 1,22 ;
$H(CH_3$ en 6) : 2,7 ; $H(CH_2$ acétals) : 3,7 ;
H(CH acétal en 4) : 5,76 ;
H(CH acétal en 3) : 6,5 ; H_5 : 7,65.

I.R. : CH 2990 F ; 2940 m ; 2895 m.
C=C, C=N } 1600 m.
1450 f ; 1375 m ; 1335 m ; 1230 f ; 1150 m ; 1100 F ; 1065 F ; 1020 m ; 920 m ; 780 f.

Préparation de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4

Dans un ballon de 500 ml à trois tubulures, muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à air, protégé de l'humidité par des gardes à chlorure de calcium, on introduit 300 ml de T.H.F. fraîchement distillé sur $AlLiH_4$ et 5,5 g (0,023 mole) de méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4.

On agite et refroidit à -70°C par un mélange acétone carboglace. On ajoute alors lentement et par petites portions 7 ml d'hydrure de diisobutyl aluminium. La réaction est suivie en chromato-

graphie en phase gazeuse en prélevant des échantillons qu'on hydrolyse.

Quand tout le diester a été consommé, on hydrolyse la solution à -70°C avec un mélange de 65 ml d'éther, 30 ml d'acide acétique et 5 ml d'eau. On laisse revenir à la température ambiante en 1 heure et on filtre l'alumine qui a précipité.

Le précipité est traité par deux fois 200 ml de toluène à 20°C, puis par deux fois 200 ml de toluène à 70°C pour parfaire l'extraction. Le filtrat et les solutions sont rassemblés et séchés sur sulfate de magnésium.

On évapore sous vide le toluène et on obtient une huile brune qui cristallise lentement. On recristallise l'aldéhyde ester dans l'éther de pétrole pour obtenir 3 g d'un solide blanc.
F = 90°C. Rdt de la réaction = 65 %.

Analyse $C_9H_{10}N_2O_3$	Calc. %	C 55,67	H 5,15	N 14,43
	Tr. %	55,86	5,37	15,09

I.R. ($CHCl_3$) · CH 3000 ; 2860
CO 1740 ; 1725
C=C, C=N 1590

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta.10^6$/TMS) : HCH_3 ester : 1,4 ; HCH_3 en 6 : 2,88 ;
HCH_2 ester : 4,45 ; H_5 : 7,5 ;
HCHO en 3 : 10,35.

Oxydation et décarboxylation de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4

150 mg ($0,9\ 10^{-3}$ mole) de formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4, 7 ml d'eau, 0,3 ml d'eau oxygénée à 110 volumes (0,003 mole) sont portés à 100°C pendant 3 heures, puis évaporés à sec sous vide.

Le résidu est chauffé à la flamme à la pression ordinaire dans un appareil à sublimer. Sur la paroi froide se condense un liquide qu'on dissout dans le chloroforme, c'est la méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4.

I.R. (film) : CH 3030 f ; 2990 f.
C=O 1720 F.
C=C, C=N 1650e.
1420 f ; 1370 f ; 1300 F ; 1230 m ; 1200 f ; 1120 f ; 1080 f ; 1030 m ; 1010 e ; 840 f ; 810 f ; 770 m.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta\ 10^6$/TMS) : HCH_3 ester : 1,41 ; HCH_2 ester : 4,45 ; HCH_3 : 2,81 ; H_5 : 7,83 ; H_3 : 9,50 ; $J_{3,5}$ = 2 Hz.

Acétalisation de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4

On introduit 2 g (0,01 mole) de formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4, 3 ml d'orthoformiate d'éthyle, 10 ml d'éthanol absolu et 5 gouttes d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique (5,5 N) dans un ballon de 50 ml. On porte à reflux pendant 8 heures en rajoutant 2 ml d'orthoformiate d'éthyle toutes les deux heures.

On laisse refroidir et amène à pH 8 par introduction de carbonate de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium,

filtrée puis évaporée sous vide. On obtient une huile jaune qui est purifiée par élution sur colonne d'alumine avec de l'éther de pétrole.

On obtient 2 g de diéthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 avec un Rdt = 75 %.

Analyse $C_{13}H_{20}N_2O_4$	Calc. %	C 58,14	H 7,46	N 10,44
	Tr. %	57,88	7,54	10,60

I.R. (film) CH 2995 F ; 2940 m ; 2900 f.
C=O 1735 F.
C=C, C=N 1590 f.
1450 f ; 1370 f ; 1285 m ; 1260 m ; 1215 m ; 1120 F ;
1100 F ; 1065 F ; 1020 m ; 910 f ; 800 f ; 730 m ; 695 f.

R.M.N. ($CDCl_3$, δ 10^6/TMS) : HCH_3 acétal : 1,24 T ; HCH_2acétal : 3,75 m ;
HCH acétal : 6,0 ; HCH_3ester : 1,4 T ;
HCH_2ester : 4,3 Q ; HCH_3 : 2,75 ; H_5 : 7,43.

5) REDUCTION DE LA DIMETHOXYMETHYL-3 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-4

Dans un ballon de 250 ml à trois tubulures muni d'une agitation, d'un réfrigérant à air et d'une ampoule à introduction on dissous 2 g de diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 dans 100 ml de toluène sec. On introduit goutte à goutte de l'hydrure de diisobutylaluminium en suivant l'introduction en C.P.G. par les hydrolyses partielles. On arrête la réaction quand le signal du produit de départ a été diminué de 90 % en C.P.G. On ajoute environ 4 à 5 ml d'hydrure. On hydrolyse la solution à -70°C avec un mélange de 20 ml d'éther, 10 ml d'acide acétique et 2 ml d'eau. On laisse réchauffer un quart d'heure puis ramène à température ordinaire avec un bain d'eau. L'alumine précipitée est filtrée et extraite par deux fois 50 ml de toluène à 50°C,

puis par deux fois 50 ml de toluène à température ambiante, le filtrat et les extraits sont rassemblés séchés et évaporés sous vide. On obtient une huile brune qui est analysée en C.P.G. La séparation des trois constituants principaux en C.P.G. préparative nous a permis de les identifier en R.M.N. : la diméthyl-4,6 diméthoxyméthyl-3 pyridazine, la méthyl-6 formyl-4 diméthoxyméthyl-3 pyridazine et la méthyl-6 diméthoxyméthyl-3 dihydro-2,5 pyridazine carboxylate d'éthyle-4.

diméthyl-4,6 diméthoxyméthyl-3 pyridazine

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_3 4 et 6 : 2,45 et 2,63 ; H_5 : 7,13 ; HCH_3 acétal : 3,45 ; HCH acétal : 5,53.

méthyl-6 formyl-4 diméthoxyméthyl-3 pyridazine

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_3 en 6 : 2,80 ; HCH_3 acétal : 3,52 ; HCH acétal : 5,65 ; H_5 : 7,70 ; HCHO : 10,65.

méthyl-6 diméthoxyméthyl-3 dihydro-2,5 pyridazine carboxylate d'éthyle-4

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_2 en 6 : 1,95 ; HCH_3 ester : 1,23 ; HCH_2 ester : 4,16 ; HCH acétal : 5,98 ; H_4 : 2,96 ; HCH_3 acétal : 3,43.

6) REDUCTION DE LA PYRIDAZINE DICARBOXYLATE D'ETHYLE-3,4

Diformyl-3,4 pyridazine

La réduction se conduit de la même manière que pour la méthyl-6 diformyl-3,4 pyridazine. L'huile brune est acétalisée directement. On obtient la bis diéthoxyméthyl-3,4 pyridazine.

Analyse $C_{14}H_{24}O_4N_2$ Calc. % C 59,14 H 8,51 N 9,85
Tr. % 59,1 8,6 10,0

R.M.N. ($CDCl_3$, δ .10^6/TMS) : HCH_3 acétal 4 : 1,22 ; HCH_3 acétal 3 : 1,23 ;
HCH_2 acétals 3 et 4 : 3,7 ;
HCH acétal 4 : 5,82 ; HCH acétal 3 : 6,10 ;
H_5 : 7,78 ; H_6 : 9,20 ; $J_{5,6}$ = 5 Hz.

I.R. CH 2980 m ; 2940 f ; 2880 f.
C=C, C=N 1580 f.
1450 m ; 1370 m ; 1340 e ; 1320 m ; 1260 f ; 1200 e ; 1110 F ;
1060 F ; 1020 e ; 920 m ; 860 f ; 800 f ; 730 m ; 695 f.

Synthèse de la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4

La réduction en aldéhyde ester se fait de la même manière que pour la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4. Cependant le rendement de la réaction est moins bon il est de l'ordre de 50 %.

La purification de la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 se fait par élution sur une colonne d'alumine avec de l'éther éthylique.

Action du diazométhane sur la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine

A 1 g (0,006 mole) de la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine en suspension dans 50 ml de diméthylformamide, on ajoute 50 ml d'une solution de diazométhane dans l'éther éthylique de concentration 18 g/litre environ. La suspension se colore et passe en solution. On laisse la réaction se poursuivre pendant 2 heures, et on élimine l'excès de diazométhane au bain-marie sous une hotte. On élimine le solvant à l'évaporateur rotatif (100°C/3 mm Hg) et on sèche le résidu.

Une sublimation fractionnée sous 3 mm Hg de 120 à 160°C n'apporte qu'une faible séparation des isomères en présence. Aussi, le dosage des différents constituants du mélange est-il entrepris en R.M.N. sur le produit brut obtenu.

Nous avons effectué la réaction dans différents solvants : D.M.F., méthanol, benzène. Le mode opératoire est le même que précédemment. Le rendement total varie de 100 % pour le D.M.F., à 50-60 % pour le benzène ou le méthanol.

4) ACTION DU DIAZOMETHANE SUR LA METHYL-3 DIHYDROXY-5,8 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

Le mode opératoire est identique à la préparation de la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine.

On obtient un mélange d'isomères qu'on analyse directement en R.M.N. après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif et séchage au dessicateur.

Action du diazométhane sur l'hydroxy-8 diméthyl-3,6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine

250 mg (0,0015 mole) de diméthyl-3,6 hydroxy-8 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine sont mis en suspension dans le D.M.F. On introduit alors un excès de diazométhane. Tout le solide passe en solution après 1 heure de réaction.

Le solvant est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif et on récupère 250 mg de diméthyl-3,6 méthoxy-8 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine. Rdt = 90 %. F = 180°C.

Analyse $C_9H_{10}N_4O$	Calc. %	C 56,83	H 5,30	N 29,46
	Tr. %	56,64	5,21	29,52

I.R. (KBr) CH 3040 f ; 2920 f.
C=O 1660 F ;
C=C, C=N 1620 f ; 1580 f ; 1550 e.
1460 f ; 1430 f ; 1400 f ; 1330 m ; 1270 f ; 1200 m ;
1170 f ; 1140 f ; 980 f ; 810 f ; 720 f ; 690 f.

R.M.N. ($CDCl_3$, δ 10^6/TMS) : HCH_3 : 3,0 ; $HNCH_3$: 3,75 ;
$HOCH_3$: 4,12 ; H_4 : 8,18.

IV - REACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE AVEC LES HYDROXY ET AMINO PYRIDAZINO PYRIDAZINES.

1) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA METHYL-3 OXO-5 DIHYDRO-5,6 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE ET SUR L'OXO-5 DIHYDRO-5,6 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

Synthèse de l'acétyl-6 méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine

On met en suspension 1 g (0,0058 mole) de méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine dans 6 ml d'anhydride acétique. On chauffe à reflux jusqu'à ce que tout le solide disparaisse.

La solution est alors brune. On laisse revenir à la température ambiante. De longues aiguilles brunes apparaissent après une journée de repos. On filtre et lave avec un peu d'acide acétique.

La méthyl-3 acétyl-6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine est recristallisée dans le benzène sec et donne 50 mg de produit blanc. F = 168°C. Rdt = 40 %.

Analyse $C_9H_8N_4O_2$	Calc. %	C 52,8	H 3,92	N 27,2
	Tr. %	52,63	3,54	27,15

I.R. (KBr) CH 3070 m ; 3040 f ; 2900 f.
C=O 1770 F ; 1685 F.
C=C, C=N 1610 f ; 1580 f.
1410 m ; 1370 m ; 1335 f ; 1270 m ; 1240 F ; 1200 m ; 1185 e ; 1130 F ; 1090 e ; 1040 f ; 990 f ; 940 f ; 920 e ; 905 m ; 800 f ; 770 f ; 720 f ; 695 m.

R.M.N. ($CDCl_3$, δ 10^6/TMS) : $HNCOCH_3$: 2,75 ; HCH_3 3,04 ; H_4 : 8,22 ; H_8 : 8,79.

Sur la diméthyl-3,6 dihydroxy-8 oxo-5 pyridazino [4,5-c] pyridazine

1 g (0,006 mole) de diméthyl-3,6 hydroxy-8 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine est solubilisé dans 25 ml d'anhydride acétique. On porte à reflux pendant 3 heures et on évapore à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu brun obtenu est recristallisé dans le benzène sec pour donner 1,2 g d'acétyl-8 diméthyl-3,6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine. Paillettes jaune pâle. Rdt = 90 %. F = 168°C.

Analyse	$C_{10}H_{10}N_4O_3$	Calc. %	C 51,28	H 4,30	N 23,92
		Tr. %	50,86	4,47	24,18

I.R. : CH 3030 m ; 2970 f.
C=O 1780 F ; 1670 F
C=C, C=N 1620 m ; 1580 m.
1460 f ; 1430 f ; 1400 f ; 1370 m ; 1320 m ; 1280 f ; 1200 f ; 1140 F ; 1050 f ; 1020 m ; 960 f ; 920 m ; 880 m ; 820 m ; 780 f ; 740 m ; 710 f ; 670 f ; 650 f.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta 10^6$/TMS) : $HOCOCH_3$: 2,50 ; HCH_3 : 3,0 ; $HNCH_3$: 3,74 ; H_4 8,15.

2) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA METHYL-3 DIHYDROXY-5,8 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

1 g (0,0056 mole) d'hydroxy-8 méthyl-3 oxo-5 dihydro -5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine est solubilisé dans 25 ml d'anhydride acétique. On porte à reflux pendant 2 heures et on évapore à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu noir obtenu est analysé directement en R.M.N. Il contient principalement l'acétyl-6 acétoxy-8 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine qu'on isole en recristallisant le produit brut dans le benzène. F = 159°C. Rdt = 70 %.

Analyse $C_{11}H_{10}N_4O_4$				
	Cal. %	C 50,95	H 3,79	N 22,3
	Tr. %	50,38	3,81	22,4

I.R. (KBr) CH 3080 m ; 3040 f ; 3010 f ; 2960 f.
C=O 1780 F ; 1695 m ; 1630 f.
C=C, C=N 1590 m.
1425 m ; 1370 m ; 1330 m ; 1265 m ; 1215 F ;
1190 F ; 1160 F ; 1120 m ; 1050 f ; 1040 f ;
995 m ; 910 F ; 830 f ; 800 m ; 770 f ; 730 f ;
715 f ; 685 f.

3) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA DIHYDROXY-1,4 PYRIDAZINO [4,5-d] PYRIDAZINE

Dans un ballon de 50 ml muni d'un réfrigérant à reflux et d'une garde séchante on introduit 1 g (0,006 mole) de dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine et 35 ml d'anhydride acétique ainsi que quelques morceaux de pierre ponce. On chauffe à reflux 2 heures après la mise en solution du solide. On évapore à sec sous vide (100°C/3mm Hg)

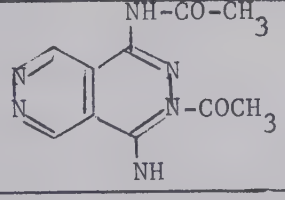
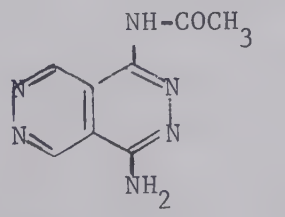
et on sèche une nuit au dessicateur sous vide. On obtient 0,9 g de produit brut. Le mélange est analysé en R.M.N. Rdt ≤ 60 %.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta 10^6$/TMS) : HCH_3 : 2,35 M ; H cycle : 8,15 ; 7,92 ; 7,82.

4) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA DIAMINO-1,4 PYRIDAZINO [4,5-d] PYRIDAZINE

1 g (0,0061 mole) de diamino-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine est solubilisé dans 25 ml d'anhydride acétique. On porte à reflux pendant 4 heures jusqu'à ce que tout le solide soit passé en solution. La solution devient brune. On évapore à sec sous vide puis on sèche le résidu au dessicateur. On obtient l'acétylamino-1 acétyl-3 imino-4 pyridazino [4,5-d] pyridazine. L'hydrolyse de ce composé permet d'obtenir l'acétyl amino-1 amino-4 pyridazino [4,5-d] pyridazine préparée par Di Stefano et Castle.

I.R. (KBr) OH, NH 3200 f ; 3100 f ; 2900 f.
C=O 1730 F ; 1700 m.
C=C, C=N 1600 m.
1520 f ; 1480 f ; 1420 f ; 1400 f ; 1380 F ; 1260 m ; 1230 m ; 1220 m ; 1180 f ; 1100 m ; 1040 f ; 960 f ; 940 f ; 850 f ; 810 m ; 710 f ; 680 f ; 660 f.

R.M.N. (DMSO, d_6 $\delta 10^6$)	$NHCOCH_3$	$NCOCH_3$	H_5 et H_8
	- 0,28	+ 0,2	7,38 7,58
	- 0,33	———	7,00 7,28

BIBLIOGRAPHIE

(1) G. Queguiner et P. Pastour, Bull. Soc. Chim., 1968, 10, 4117.

(2) R.G. Jones, J. Org., 1960, 25, 956.

(3) J.W. Scheeren, Jew Van Helick, R.J.F. Nivard, J. Chem. Soc. 1969, 20D, 1175.

(4) G.M. Singermann et R.N. Castle, J. Het. Chem., 1967, 4(3), 393-8.

(5) S. Gabriel, A. Sonn, Berichte, 1907, 40, 4857.

(6) S. Gabriel, Berichte, 1903, 36, 3373.

(7) A. Hirsch et D. Orphanos, J. Het. Chem., 1965, 2, 206.

(8) A. Turck, G. Queguiner et P. Pastour, C.R. Acad. Sci, Ser.C, 1973, 1, 33.

(9) Mampei Kumagai, Nippon Kagaku Zasschi, 1960, 81, 492.
C.A., 1961, 55, 6487 h.

(10) G. Heinisch, Monatsch Chem., 1973, 104, (5), 1354-9.

(11) G. Adembri, F. de Sio, R.Nési et M. Scotton, Chem. Commun, Eng., 1967, 19, 1006.

(12) A. Turck, G. Queguiner, P. Pastour, J. Het. Chem., (publication en cours).

(13) H. Ganet, G. Kalopissis, N. Rest et F. Grumbach, Bull. Soc. Chim., 1954, 916.

(14) K. Mori, Yakugaku Zasshi, 1962, 82, 1161.
C.A., 1963, 58, 4555.

(15) J.F. Mason, J. Chem. Soc., 1957, 4874.

(16) W. Overend, L. Torton, L.Wiggins, J. Chem. Soc., 1950, 3500.

(17) A. Albert, G.B. Barlin, J. Chem. Soc., 1962, 3129.

(18) J.N. Cheinker, T.V. Gortinskaia, T.P. Sycheva, J. Chim. Phys., 1958, 55, 217.

(19) P. Sohar, Acta. Chim. Acad. Sci. Hung., 1964, 40, 317.
C.A., 1965, 62, 14457.

(20) P. Aeberli, W.J. Houlikan, J. Org. Chem., 1969, 34, 2715.

(21) R. Gompper, Advances in Heterocyclic Chemistry, 1964, 2, 245.

(22) R. Gompper, Berichte, 1960, 93, 187.

(23) A. Albert, D.J. Brown, J. Chem. Soc., 1955, 1620.

(24) A. Albert, D.J. Brown, J. Chem. Soc., 1956, 2066.

(25) D.J. Brown, S.F. Mason, J. Chem. Soc., 1956, 3466.

(26) Di Stefano, R. Castle, J. Het. Chem., 1968, 5, 53.

(27) L.C. Dorman, J. Het. Chem., 1967, 4, 491.

(28) G. Adembri, F. de Sio, R. Nési, Ricerca Sci., 1967, 37, 440.

(29) G. Adembri, F. de Sio, R. Nési, M. Scotton, J. Chem. Sco. C. 1968, 2857.

(30) G.M. Singermann et R. Castle, J. Het. Chem., 1967, 4, 393.

(31) D. Marchand, thèse de Docteur-Ingénieur, 1973.

(32) A. Godard, G. Queguiner, P. Pastour, Bull. Soc. Chim. 1972, 4, 1588.

(33) Le Berre, Godin, C.R. Acad. Sci., Ser.C, 1967, 265. 570

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta.10^6$/TMS) : HCH_3 ester : 1,38 T ; HCH_2 ester : 4,47 Q ;
H_5 : 7,70 ; H_6 : 9,43 ; HCHO : 10,42 ;
$J_{5,6}$ = 5 Hz.

Acétalisation de la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4

La réaction est identique à l'acétalisation de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie liquide avec de l'éther éthylique comme éluant. Une deuxième purification est nécessaire pour obtenir le produit pur. On peut aussi le purifier par chromatographie en phase gazeuse.

Analyse $C_{12}H_{18}N_2O_4$	Calc. %	C 56,7	H 7,13	N 11,02
	Tr. %	57,10	7,14	10,81

I.R. (film) CH 3060 f ; 2990 F ; 2940 m ; 2900 m.
C=O 1740 F.
C=C, C=N 1580 f.
1550 f ; 1480 e ; 1450 f ; 1400 e ; 1380 m ; 1330 F ;
1300 F ; 1220 f ; 1190 e ; 1150 e ; 1070 F ; 1030 e ;
930 m ; 890 f ; 860 m ; 800 f ; 790 f ; 750 f.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta.10^6$/TMS) : HCH_3 acétal : 1,27 T ; HCH_2 acétal : 3,78 ;
H acétal : 6,08 ; HCH_3 ester : 1,42 T ;
HCH_2 ester : 4,45 Q ; H_5 : 7,58 ; H_6 : 9,28 ;
$J_{5,6}$ = 5 Hz.

7) PREPARATION DE LA FORMYL-6 BIS DIETHOXYMETHYL-3,4 PYRIDAZINE

On met en solution 500 mg de méthyl-6 bis diéthoxyméthyl -3,4 pyridazine dans 50 ml de dioxane. On porte à reflux et ajoute par petites portions de l'oxyde de sélénium (2g) jusqu'à disparition du produit de départ en C.P.G. On refroidit et neutralise au carbonate de sodium. La solution est filtrée séchée puis évaporée. On reprend par l'éther éthylique, lave avec deux fois 50 ml d'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 200 mg d'huile brune.

Le produit est purifié par C.P.G. préparative. On obtient la formyl-6 bis diéthoxyméthyl-3,4 pyridazine.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_3 acétal 4 : 1,21 ; HCH_3 acétal 3 : 1,23 ;
HCH acétal 4 : 5,9 ; HCH acétal 3 : 6,12 ;
H_5 : 8,35 ; HCHO en 6 : 10,4 ;
HCH_2 acétals 3 et 4 : 3,7.

I.R. (film) CH 2990 m ; 2900 f.
C=O 1720 F.
C=C, C=N 1595 f.
1450 f ; 1330 m ; 1220 f ; 1100 e ; 1070 F ; 1030 e ;
930 f ; 800 f ; 790 f.

Ce produit a été acétalisé selon la méthode utilisée pour la méthyl-6 diformyl-3,4 pyridazine. On obtient un rendement de 80 % en tri diéthoxyméthyl-3,4,6 pyridazine.

Analyse $C_{19}H_{34}O_6N_2$	Calc. %	C 59,0	H 8,8	N 7,3
	Tr. %	59,0	9,0	7,0

8) REDUCTION DE LA PYRIDAZINE DICARBOXYLATE D'ETHYLE-4,5 : SYNTHESE DE LA DIETHOXY METHYL-4 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-5 ET DE LA BIS DIETHOXY METHYL-4,5 PYRIDAZINE

Dans un ballon d'un litre à trois tubulures muni d'une agitation, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à air, on introduit 11,2 g (0,05 mole) de pyridazine dicarboxylate d'éthyle-4,5 et 500 ml de tétrahydrofuranne rigoureusement sec (T.H.F. fraîchement distillé sur hydrure d'aluminium et de lithium).

On protège l'ampoule à brome et le réfrigérant avec des gardes séchantes. On refroidit le ballon à -70°C et on ajoute alors en 30 minutes 7 g d'hydrure d'aluminium et de lithium.

Il est nécessaire de contrôler la réaction en chromatographie en phase gazeuse et de suivre la disparition du produit de départ. On opère de la manière suivante :

Une prise d'essai de 5 ml de mélange réactionnel toujours refroidie à -70°C est hydrolysée par 0,8 ml de la solution d'hydrolyse (65 ml d'éther, 30 ml d'acide acétique et 5 ml d'eau). La solution ainsi obtenue est réchauffée lentement à température ambiante et analysée par chromatographie en phase gazeuse. Après la disparition complète de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-4,5, on hydrolyse à -70°C avec le mélange d'hydrolyse précédent. On laisse alors revenir le ballon à la température ambiante. On filtre le solide et on l'extrait par trois fois 100 ml de toluène à 20°C puis trois fois 100 ml à 70°C. On rassemble filtrat et extraits que l'on évapore sous vide à l'évaporateur rotatif.
On obtient 3 g d'une huile brune contenant la formyl-4 pyridazine carboxylate d'éthyle-5 et la diformyl-4,5 pyridazine.

L'huile brune provenant de la réduction de la pyridazine carboxylate d'éthyle-4,5 est solubilisée avec 4 g d'orthoformiate d'éthyle, 3 g d'alcool éthylique absolu et 3 gouttes d'une solution éthanolique

d'acide chlorhydrique (5,5 N). Le mélange est chauffé 12 heures à reflux en ajoutant 2 ml d'orthoformiate d'éthyle toutes les 2 heures. On refroidit, neutralise par la carbonate de sodium. On filtre et sèche sur sulfate de magnésium.

La solution est évaporée sous vide et 1'huile obtenue est reprise avec quelques millilitres d'éther de pétrole. On purifie le produit par chromatographie sur alumine pour obtenir une huile claire. Une deuxième purification est nécessaire pour obtenir le produit pur en utilisant la chromatographie préparative en phase gazeuse. Cette purification permet de séparer la diéthoxyméthyl-4 pyridazine carboxylate d'éthyle-5 et la bis diéthoxyméthyl-4,5 pyridazine.

Diéthoxyméthyl-4 pyridazine carboxylate d'éthyle-5

Analyse $C_{12}H_{18}O_4N_2$	Calc. %	C 56,30	H 7,21	N 10,68
	Tr. %	56,70	7,1	11,0

I.R. (film) CH 3000 m ; 2970 m.
C=O 1740 F.
1450 f ; 1370 f ; 1275 m ; 1200 m ; 1100 F ; 1060 F ;
1020 f ; 910 f ; 860 f ; 800 f ; 710 f.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_3 acétal : 1,25 ; HCH_2 acétal : 3,7 Q ;
H acétal : 6,24 ; HCH_3 : 1,45 ;
HCH_2 : 4,52 Q ; H_3 9,45 ; H_6 : 9,60.

Bis diéthoxyméthyl-4,5 pyridazine

Analyse $C_{14}H_{24}O_4N_2$	Calc. %	C 59,10	H 8,45	N 9,86
	Tr. %	58,82	8,55	9,79

I.R. (film) CH 2990 m ; 2970 m ; 2940 m.
1490 f ; 1450 m ; 1380 m ; 1350 m ; 1290 f ; 1240 f ;
1180 m ; 1120 F ; 1060 F ; 1020 e ; 920 f ; 810 f ; 690 f.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_3 : 1,22 ; HCH_2 : 3,57 ;
H acétal : 5,82 ; H(3,6) : 9,35.

II - SYNTHESES A PARTIR DES ALDEHYDES ESTERS ET DES DIALDEHYDES .

1) SYNTHESE DE LA PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

2 g de l'huile brune obtenue par réduction de la pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 en diformyl-3,4 pyridazine sont dissous dans 50 ml d'éthanol. On ajoute goutte à goutte 10 ml d'une solution d'hydrazine à 10 % dans l'alcool à température ordinaire. On évapore le solvant et lave plusieurs fois le résidu à l'éther. On extrait par trois fois 50 ml de chlorure de méthylène qui est séché et évaporé. On obtient environ 100 mg de pyridazino [4,5-c] pyridazine.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : H_4 : 8,17 ; H_3 : 9,88 ; H_5 : 9,78 ;
H_8 : 10,2 ; $J_{3,4}$ = 6 Hz.

2) SYNTHESE DE LA METHYL-3 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

2 g de l'huile brune obtenue par réduction de la méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4 en méthyl-6 diformyl-3,4 pyridazine sont dissous dans 50 ml d'éthanol. On ajoute goutte à goutte 10 ml d'une solution d'hydrazine à 10 % dans l'alcool à température ordinaire. On évapore le solvant et lave le résidu à l'éther. On extrait et cristallise la méthyl-3 pyridazino [4,5-c] pyridazine dans l'acétate d'éthyle à 70°C.

Analyse $C_7H_6N_4$	Calc. %	C 57,53	H 4,10	N 38,38
	Tr. %	57,75	4,39	38,00

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_3 : 3,11 ; H_4 : 7,73 ; H_5 : 9,58 ;
H_8 : 10,08 ; $J_{5,8}$ = 1,5 Hz ; $J_{4,8} \simeq 1$ Hz.

I.R. CH 3000
C=C, C=N 1610
1100 F.

3) CONDENSATION DE LA FORMYL-3 METHYL-6 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-4 ET DE LA FORMYL-3 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-4 AVEC LA PHENYL HYDRAZINE

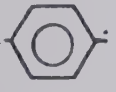
Phénylhydrazone de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4

A 200 mg (0,001 mole) de formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 dans 5 ml d'alcool éthylique, on ajoute la quantité stoéchiométrique d'une solution de phénylhydrazine (0,1 g) à 50 % dans l'alcool.

La réaction se fait à température ordinaire , elle est suivie par chromatographie en phase gazeuse. Un précipité orange apparaît et après deux recristallisations dans l'alcool, on obtient 230 mg ($0,80.10^{-3}$ mole) de la phénylhydrazone de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4. F = 152°C. Rdt = 80 %.

Analyse $C_{15}H_{16}N_4O_2$	Calc. %	C 63,37	H 5,67	N 19,71
	Tr. %	63,54	5,64	19,63

I.R. (KBr) NH 3210 e ; 3180 m ; 3120 f.
CH 3030 f ; 2980 m.
C=O 1740 F.
C=C, C=N 1605 e ; 1575 F.
1500 m ; 1460 f ; 1420 f ; 1375 f ; 1345 f ; 1330 f ; 1295 e ; 1280 F ; 1240 e ; 1220 m ; 1160 m ; 1120 m ; 1080 f ; 1030 m ; 970 f ; 930 f ; 900 m ; 880 f ; 815 f ; 785 f ; 770 F ; 740 f ; 710.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_3 ester : 1,25 T ; HCH_2 ester : 4,37 Q ; HCH_3 : 2,73 ; HCH=N : 8,17 ; H-  : 7,15 M ; HNH : 8,47.

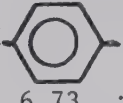
Phénylhydrazone de la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4

Le mode opératoire est identique à celui de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4.

Le produit formé est recristallisé dans l'alcool éthylique pour donner des cristaux jaune paille, avec un rendement de 80 %.
F = 180°C.

Analyse $C_{14}H_{14}N_4O_2$	Calc. %	C 62,21	H 5,22	N 20,73
	Tr. %	62,34	5,21	20,79

I.R. (KBr) NH 3180 m.
CH 3080 F ; 2960 F.
C=O 1740 m ;
C=C, C=N 1610 m.
1570 m ; 1490 f ; 1450 f ; 1430 f ; 1360 f ; 1330 f ;
1280 m ; 1250 m ; 1200 f ; 1160 f ; 1140 f ; 1100 f ; 1040 m ;
900 f ; 860 f ; 790 f ; 760 f ; 710 f.

R.M.N. (DMSO, d_6 $\delta .10^6$/DMSO) : HCH_3 : -1,28 T ; HCH_2 : 1,81 Q ;
HCH=N : 5,71 ;  4,66 M ;
H_4 : 5,25 ; H_3 : 6,73 ; HNH : 8,58 ;
$J_{3,4}$ = 5 Hz.

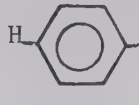
Para éthoxy phényl imino méthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4

On dissout 2 g (0,01 mole) de formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 dans 10 ml d'alcool absolu. On ajoute 1,5 g (0,011 mole) de para phénétidine, goutte à goutte, en 1/4 d'heure. On porte à reflux 1 heure.

Le produit de condensation précipite par refroidissement dans le milieu réactionnel. On laisse reposer une nuit, et on filtre. Le produit est recristallisé dans l'alcool éthylique. On obtient ainsi 2,5 g d'un solide jaune vif. F = 116°C. Rdt = 80 %.

Analyse $C_{17}H_{19}N_3O_3$				
	Calc. %	C 65,16	H 6,11	N 13,41
	Tr. %	65,04	6,19	13,25

I.R. (KBr) CH 3060 m ; 3040 f ; 2980 F ; 2940 f ; 2900 f.
C=O 1730 F.
C=C, C=N 1630 m ; 1600 F.
1510 F ; 1475 m ; 1450 f ; 1430 f ; 1420 m ; 1390 f ; 1370 f ; 1350 f ; 1335 f ; 1310 f ; 1295 m ; 1280 m ; 1250 F ; 1200 f ; 1175 m ; 1110 m ; 1050 m ; 1030 m ; 960 f ; 950 f ; 930 m ; 880 m ; 870 f ; 850 m ; 840 f ; 815 m ; 780 f ; 735 m ; 690 f.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta .10^6$/TMS) : HCH_3 ester : 1,31 T ; HCH_2 ester : 4,40 Q ;
HCH_3OEt : 1,41 T ; HCH_2OEt : 4,05 Q ;
HCH_3 : 2,80 ; H_5 7,40 ; HCH=N : 8,96 ;
 :7,13.

4) CONDENSATION DE LA FORMYL-3 METHYL-6 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-4 ET DE LA FORMYL-3 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-4 AVEC L'HYDRAZINE

Synthèse de la méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine

On dissout 1 g (0,0052 mole) de formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 dans 10 ml d'alcool éthylique. On ajoute ensuite, goutte à goutte, de l'hydrazine hydratée jusqu'à ce que tout l'aldéhyde ester ait disparu (réaction suivie en chromatographie en phase gazeuse).

On laisse reposer quelques minutes jusqu'à ce qu'un précipité blanc se forme. On filtre alors la solution, lave le précipité avec un peu d'éther et sèche le produit au dessicateur.

La méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine obtenue est recristallisée dans l'alcool éthylique pour donner 0,67 g de produit blanc. F = 240°C après sublimation.
Rdt de la réaction = 80 %.

Analyse $C_7H_6N_4O$	Calc. %	C 51,85	H 3,7	N 34,56
	Tr. %	51,83	3,85	34,35

I.R. (KBr) OH, NH 3200 f ; 3100 f.
CH 3040 f ; 2900 F.
C=O 1685 F.
1410 m ; 1280 m ; 1240 m ; 1130 m ; 950 m ; 890 F ;
800 m ; 720 f.

R.M.N. (DMSO, d_6 $\delta 10^6$/DMSO) : HCH_3 : 0,41 ; H_4 5,74 ; H_8 6,25.

Synthèse de l'oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5c] pyridazine

La condensation d'hydrazine sur la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 se fait de la même manière que précédemment. La réaction est suivie en chromatographie en phase gazeuse.

Le solide blanc obtenu est recristallisé dans le minimun d'alcool éthylique pour donner avec un rendement de 70 %, l'oxo-5 dihydro -5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine. F = 240°C après sublimation.

Analyse $C_6H_4N_4O$	Calc. %	C 48,65	H 2,72	N 37,82
	Tr. %	48,26	2,90	37,90

I.R. (KBr) OH, NH 3160 m ; 3060 m.
CH 3000 m ; 2850 F.
C=O 1670 F
1370 f ; 1330 f ; 1270 f ; 1160 m ; 1140 f ; 1100 f ;
1030 f ; 920 m ; 870 f ; 820 f ; 800 f ; 700 f.

R.M.N. (DMSO, d_6 $\delta 10^6$/DMSO) : H_3 : 7,09 ; H_4 : 5,75 ; H_8 : 6,15 ;
$J_{3,4}$ = 5 Hz ; $J_{4,8}$ = 1 Hz.

5) CONDENSATION DE LA FORMYL-3 METHYL-6 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-4 ET DE LA FORMYL-3 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-4 AVEC LA METHYLHYDRAZINE

Synthèse de la diméthyl-3,6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine par condensation directe

A une solution de 1 g (0,0052 mole) de formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 dans 10 ml d'éthanol, on ajoute lentement, et à température ambiante, 0,27 g (0,006 mole) de méthylhydrazine

en solution dans 1 ml d'éthanol. La réaction est suivie par chromatographie en phase gazeuse. Le précipité obtenu est filtré puis lavé avec un peu d'alcool éthylique.

Le produit brut est recristallisé dans l'alcool éthylique et donne 0,73 g de produit blanc. F = 302°C. Rdt = 80 %.

Analyse $C_8H_8N_4O$	Calc. %	C 54,54	H 4,58	N 31,80
	Tr. %	54,47	4,60	31,70

I.R. (KBr) CH 3040 m ; 2920 f.
C=O 1650 F.
C=C, C=N 1595 m ; 1570 m.
1550 f ; 1505 f ; 1410 m ; 1340 m ; 1315 f ; 1280 f ;
1250 m ; 1240 e ; 1200 f ; 1140 f ; 1120 f ; 1100 f ;
970 f ; 930 f ; 800 f ; 725 f.

R.M.N. (DMSO, d_6 δ 10^6/DMSO) : HCH_3 : 0,4 ; $HNCH_3$: 1,23 ; H_4 : 5,87
H_8 : 6,41.

Synthèse de la méthyl-6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine

La condensation de la méthylhydrazine sur la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 se fait dans les mêmes conditions que ci-dessus.

Le rendement est de 80 % après recristallisation dans l'alcool éthylique pour donner un produit blanc. F = 146°C.

Analyse $C_7H_6N_4O$	Calc. %	C 51,85	H 3,73	N 34,55
	Tr. %	51,56	3,85	33,93

I.R. (KBr) CH 3040 f ; 3030 m.
C=O 1690F ; 1670 e.
C=C, C=N 1640 e ; 1560 f.
1550 m ; 1440 f ; 1390 f ; 1370 F ; 1350 m ; 1300 f ;
1270 f ; 1250 m ; 1220 m ; 1120 m ; 1060 m ; 1030 f ;
990 f ; 920 f ; 900 f ; 870 f ; 810 f ; 800 f ; 770 f ;
730 F.

R.M.N. (DMSO, d_6 $\delta 10^6$/DMSO) : HCH_3 : 1,23 ; H_4 : 5,87 ; H_8 : 6,34 ;
H_3 : 7,22 ; $J_{3,4}$ = 5 Hz ; $J_{4,8}$ = 1 Hz.

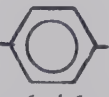
6) CONDENSATION DE LA FORMYL-3 METHYL-6 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-4 ET DE LA FORMYL-3 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-4 AVEC LA PHENYLHYDRAZINE. PRODUITS CYCLISES

Méthyl-3 phényl-6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine

200 mg (0,70 10^{-3}mole) de la phénylhydrazone de la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 sont chauffés à reflux dans l'éthanol pendant 24 heures. Après refroidissement, on laisse reposer quelques heures jusqu'à ce qu'un précipité jaune se forme. On filtre et recristallise dans l'alcool éthylique. On obtient 100 mg (0,42 10^{-3}mole) de cristaux jaunes de méthyl-3 phényl-6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine. F = 220°C. Rdt = 60 %.

Analyse $C_{13}H_{10}N_4O$				
	Calc. %	C 65,54	H 4,23	N 23,52
	Tr. %	65,63	3,91	23,90

I.R. (KBr) CH 3300 m.
C=O 1670 F.
C=C, C=N 1600 f.
1570 f ; 1500 m ; 1420 m ; 1350 f ; 1320 f ; 1260 f ;
1190 f ; 1150 m ; 1080 f ; 950 f ; 930 f ; 810 f ; 790 f ;
760 F ; 720 f ; 700 F.

R.M.N. (DMSO, d_6 $\delta 10^6$/DMSO) : HCH_3 : 0,43 ; H-  : 5,05 M ;
H_4 : 5,85 ; H_8 ; 6,46 ; $J_{4,8}$ = 1 Hz.

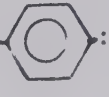
Phényl-6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine

150 mg (0,54 10^{-3}mole) de la phénylhydrazone de la formyl-3 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 sont chauffés à reflux dans 5 ml d'éthanol. Après 3 heures de reflux un précipité brun apparaît.

La réaction est complète après 12 heures de reflux. Le précipité est filtré et lavé avec un peu d'éthanol. La phényl-6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine est recristallisée dans un mélange 50/50 eau-éthanol, pour donner 80 mg de paillettes brunes. F = 182°C. Rdt atteint = 65 %.

Analyse $C_{12}H_8N_4O$	Calc. %	C 64,28	H 3,60	N 24,99
	Tr. %	64,04	3,57	25,04

I.R. (KBr) CH 3030 m ; 3020 e.
C=O 1660 F.
C=C, C=N 1640 e ; 1590 m.
1560 f ; 1540 f ; 1490 f ; 1460 f ; 1450 f ; 1350 F ;
1300 e ; 1260 f ; 1150 F ; 1100 m ; 1060 m ; 930 m ;
910 e ; 870 f ; 800 f ; 770 m ; 740 f ; 720 f ; 700 m.

R.M.N. (DMSO, d_6 $\delta 10^6$/DMSO) : H_4 : 5,94 ; H_8 : 6,50 ; H_3 : 7,28 ;
H-  : 5,06 M ; $J_{3,4}$: 5 Hz.

7) REDUCTION DE LA FORMYL-3 METHYL-6 PYRIDAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE-4

Méthyl-6 oxo-1 tétrahydro-1,3,4,7 furo [4,5-c] pyridazine

Dans un ballon de 50 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on porte une solution de 300 mg (0,001 mole) de formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4. 10 ml d'alcool méthylique.

Le mélange étant maintenu à 0°C, on introduit goutte à goutte une solution de 0,5 g d'hydroborure de potassium dans 0,5 ml d'une solution 2N de soude.

On arrête l'introduction d'hydroborure lorsque l'on a vérifié la présence d'un excès de KBH_4, ceci en soutirant 0,5 ml du mélange réactionnel auquel on ajoute de l'acide sulfurique dilué. Un dégagement d'hydrogène indique la présence d'un excès de réducteur.

Un précipité blanc apparaît à la fin de la réaction. On laisse réagir alors une dizaine de minutes puis on évapore à sec à l'évaporateur rotatif. La lactone est purifiée par recristallisation dans le benzène. Rdt = 80 %. Solide blanc. F $>$ 130°C (déc).

Analyse $C_7H_8N_2O_2$	Calc. %	C 55,1	H 5,25	N 18,4
	Tr. %	55,08	5,20	18,55

I.R. : OH,NH 3400 m ; 3200 m ; 3140 m.
CH 3020 m ; 2940 f.
C=O 1720 F ; 1660 e ; 1650 F ; 1620 e.
C=C, C=N 1550 f.
1450 f ; 1440 F ; 1430 e ; 1410 f ; 1390 f ; 1370 f ; 1330 m ; 1270 f ; 1190 m ; 1150 f ; 1080 f ; 1040 m ; 1020 m ; 990 f ; 950 f ; 850 f ; 780 f ; 740 m ; 730 f ; 700 F.

R.M.N. (DMSO, d_6 $\delta 10^6$/DMSO) : HCH_3 : -0,67 ; HCH_2 lactone : 2,23 ; HCH_2 cycle : 0,43.

III - REACTIONS DU DIAZOMETHANE ET DU SULFATE DE DIMETHYLE AVEC LES HYDROXY PYRIDAZINO PYRIDAZINES.

1) ACTION DU DIAZOMETHANE SUR LA METHYL-3 OXO-5 DIHYDRO-5,6 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

On met en suspension 250 mg (0,001 mole) de méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine dans 10 ml de diméthyl-formamide. On ajoute, à température ambiante, un léger excès d'une solution de diazométhane dans l'éther éthylique de concentration 18g/litre environ.

La suspension se colore petit à petit pour devenir brune, puis le produit se solubilise pour donner une solution jaune. On laisse alors à la température ambiante pendant 1 heure, et on élimine l'excès de diazométhane et l'éther au bain-marie sous une hotte.

On élimine le solvant à l'évaporateur rotatif (100°C/ 3 mm de Hg) et on sèche le résidu (170 mg). Rdt = 98 %.

Le résidu est dosé en R.M.N. et montre qu'on a uniquement la diméthyl-3,6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine. Spectre de R.M.N. identique au produit préparé par condensation de la méthylhydrazine sur la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4.

2) ACTION DU SULFATE DE DIMETHYLE SUR LA METHYL-3 OXO-5 DIHYDRO-5,6 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

Synthèse de la diméthyl-3,6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine

On dissout 2 g (0,012 mole) de méthyl-3 oxo-5 dihydro -5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine dans 7 ml d'eau contenant 0,6 g (0,015 mole) de NaOH. On ajoute ensuite 1,7 g (0,013 mole) de sulfate de diméthyle, et on porte à reflux pendant 2 heures.

On neutralise la solution brune à l'acide acétique jusqu'à pH 4, puis on extrait au chloroforme. Après séchage sur sulfate

de magnésium, on évapore à sec. Le résidu brun est recristallisé dans l'alcool éthylique pour donner 1,3 g d'un produit blanc identique par son spectre de R.M.N. et son point de fusion au diméthyl-3,6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine préparé précédemment. Rdt = 70 %.

3) PREPARATION DE LA DIHYDROXY-1,4 PYRIDAZINO [4,5-d] PYRIDAZINE

1ère méthode : On solubilise 216 g (1,29 moles) d'acide pyridazine dicarboxylique-4,5 dans un mélange de 450 ml d'eau et 70 g d'hydrazine hydratée (1,4 moles). On porte à 95°C pendant 1 heure pour compléter la dissolution puis on ajoute 500 ml de triéthylène glycol et on chauffe suffisamment pour éliminer l'eau. La température monte doucement jusqu'à 150°C. Un solide jaune précipite.

On chauffe alors à 160-165°C pendant 2 heures 1/2. On laisse refroidir la solution et compléter la précipitation pendant 4 heures. On filtre la solution et on lave avec un peu d'eau le sel d'hydrazine formé. Ce sel d'hydrazine est mis en suspension dans l'eau, on ajoute quelques ml d'ammoniaque concentré pour compléter la solubilisation et on chauffe jusqu'à obtention d'une solution limpide. On refroidit, neutralise alors jusqu'à pH 4-5 par de l'acide chlorhydrique 1/1.

2ème méthode : 1g d'anhydride de l'acide pyridazine dicarboxylique-4,5 est solubilisé dans 250 ml de benzène sec. On ajoute alors goutte à goutte 0,5 ml d'hydrazine hydratée. Un précipité de dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine apparaît. On filtre, lave et sèche le produit blanc. Rdt = 90 %.

Action du diazométhane sur la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine

A 1 g (0,006 mole) de la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine en suspension dans 50 ml de diméthylformamide, on ajoute 50 ml d'une solution de diazométhane dans l'éther éthylique de concentration 18 g/litre environ. La suspension se colore et passe en solution. On laisse la réaction se poursuivre pendant 2 heures, et on élimine l'excès de diazométhane au bain-marie sous une hotte. On élimine le solvant à l'évaporateur rotatif (100°C/3 mm Hg) et on sèche le résidu.

Une sublimation fractionnée sous 3 mm Hg de 120 à 160°C n'apporte qu'une faible séparation des isomères en présence. Aussi, le dosage des différents constituants du mélange est-il entrepris en R.M.N. sur le produit brut obtenu.

Nous avons effectué la réaction dans différents solvants : D.M.F., méthanol, benzène. Le mode opératoire est le même que précédemment. Le rendement total varie de 100 % pour le D.M.F., à 50-60 % pour le benzène ou le méthanol.

4) ACTION DU DIAZOMETHANE SUR LA METHYL-3 DIHYDROXY-5,8 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

Le mode opératoire est identique à la préparation de la dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine.

On obtient un mélange d'isomères qu'on analyse directement en R.M.N. après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif et séchage au dessicateur.

Action du diazométhane sur l'hydroxy-8 diméthyl-3,6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine

250 mg (0,0015 mole) de diméthyl-3,6 hydroxy-8 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine sont mis en suspension dans le D.M.F. On introduit alors un excès de diazométhane. Tout le solide passe en solution après 1 heure de réaction.

Le solvant est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif et on récupère 250 mg de diméthyl-3,6 méthoxy-8 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine. Rdt = 90 %. F = 180°C.

Analyse $C_9H_{10}N_4O$	Calc. %	C 56,83	H 5,30	N 29,46
	Tr. %	56,64	5,21	29,52

I.R. (KBr) CH 3040 f ; 2920 f.
C=O 1660 F ;
C=C, C=N 1620 f ; 1580 f ; 1550 e.
1460 f ; 1430 f ; 1400 f ; 1330 m ; 1270 f ; 1200 m ;
1170 f ; 1140 f ; 980 f ; 810 f ; 720 f ; 690 f.

R.M.N. ($CDCl_3$, δ 10^6/TMS) : HCH_3 : 3,0 ; $HNCH_3$: 3,75 ;
$HOCH_3$: 4,12 ; H_4 : 8,18.

IV - REACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE AVEC LES HYDROXY ET AMINO PYRIDAZINO PYRIDAZINES.

1) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA METHYL-3 OXO-5 DIHYDRO-5,6 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE ET SUR L'OXO-5 DIHYDRO-5,6 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

Synthèse de l'acétyl-6 méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine

On met en suspension 1 g (0,0058 mole) de méthyl-3 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine dans 6 ml d'anhydride acétique. On chauffe à reflux jusqu'à ce que tout le solide disparaisse.

La solution est alors brune. On laisse revenir à la température ambiante. De longues aiguilles brunes apparaissent après une journée de repos. On filtre et lave avec un peu d'acide acétique.

La méthyl-3 acétyl-6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine est recristallisée dans le benzène sec et donne 50 mg de produit blanc. F = 168°C. Rdt = 40 %.

Analyse $C_9H_8N_4O_2$	Calc. %	C 52,8	H 3,92	N 27,2
	Tr. %	52,63	3,54	27,15

I.R. (KBr) CH 3070 m ; 3040 f ; 2900 f.
C=O 1770 F ; 1685 F.
C=C, C=N 1610 f ; 1580 f.
1410 m ; 1370 m ; 1335 f ; 1270 m ; 1240 F ; 1200 m ;
1185 e ; 1130 F ; 1090 e ; 1040 f ; 990 f ; 940 f ; 920 e ;
905 m ; 800 f ; 770 f ; 720 f ; 695 m.

R.M.N. ($CDCl_3$, δ 10^6/TMS) : $HNCOCH_3$: 2,75 ; HCH_3 3,04 ; H_4 : 8,22 ; H_8 : 8,79.

Sur la diméthyl-3,6 dihydroxy-8 oxo-5 pyridazino [4,5-c] pyridazine

1 g (0,006 mole) de diméthyl-3,6 hydroxy-8 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine est solubilisé dans 25 ml d'anhydride acétique. On porte à reflux pendant 3 heures et on évapore à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu brun obtenu est recristallisé dans le benzène sec pour donner 1,2 g d'acétyl-8 diméthyl-3,6 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine. Paillettes jaune pâle. Rdt = 90 %. F = 168°C.

Analyse	$C_{10}H_{10}N_4O_3$	Calc. %	C 51,28	H 4,30	N 23,92
		Tr. %	50,86	4,47	24,18

I.R. : CH 3030 m ; 2970 f.
C=O 1780 F ; 1670 F
C=C, C=N 1620 m ; 1580 m.
1460 f ; 1430 f ; 1400 f ; 1370 m ; 1320 m ; 1280 f ; 1200 f ; 1140 F ; 1050 f ; 1020 m ; 960 f ; 920 m ; 880 m ; 820 m ; 780 f ; 740 m ; 710 f ; 670 f ; 650 f.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta 10^6$/TMS) : $HOCOCH_3$: 2,50 ; HCH_3 : 3,0 ; $HNCH_3$: 3,74 ; H_4 8,15.

2) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA METHYL-3 DIHYDROXY-5,8 PYRIDAZINO [4,5-c] PYRIDAZINE

1 g (0,0056 mole) d'hydroxy-8 méthyl-3 oxo-5 dihydro -5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine est solubilisé dans 25 ml d'anhydride acétique. On porte à reflux pendant 2 heures et on évapore à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu noir obtenu est analysé directement en R.M.N. Il contient principalement l'acétyl-6 acétoxy-8 oxo-5 dihydro-5,6 pyridazino [4,5-c] pyridazine qu'on isole en recristallisant le produit brut dans le benzène. F = 159°C. Rdt = 70 %.

Analyse	$C_{11}H_{10}N_4O_4$	Cal. %	C 50,95	H 3,79	N 22,3
		Tr. %	50,38	3,81	22,4

I.R. (KBr) CH 3080 m ; 3040 f ; 3010 f ; 2960 f.
C=O 1780 F ; 1695 m ; 1630 f.
C=C, C=N 1590 m.
1425 m ; 1370 m ; 1330 m ; 1265 m ; 1215 F ;
1190 F ; 1160 F ; 1120 m ; 1050 f ; 1040 f ;
995 m ; 910 F ; 830 f ; 800 m ; 770 f ; 730 f ;
715 f ; 685 f.

3) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA DIHYDROXY-1,4 PYRIDAZINO [4,5-d] PYRIDAZINE

Dans un ballon de 50 ml muni d'un réfrigérant à reflux et d'une garde séchante on introduit 1 g (0,006 mole) de dihydroxy-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine et 35 ml d'anhydride acétique ainsi que quelques morceaux de pierre ponce. On chauffe à reflux 2 heures après la mise en solution du solide. On évapore à sec sous vide (100°C/3mm Hg)

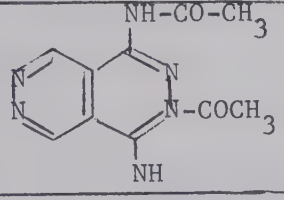
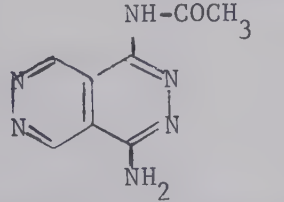
et on sèche une nuit au dessicateur sous vide. On obtient 0,9 g de produit brut. Le mélange est analysé en R.M.N. Rdt = 60 %.

R.M.N. ($CDCl_3$, $\delta 10^6$/TMS) : HCH_3 : 2,35 M ; H cycle : 8,15 ; 7,92 ; 7,82

4) ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LA DIAMINO-1,4 PYRIDAZINO [4,5-d] PYRIDAZINE

1 g (0,0061 mole) de diamino-1,4 pyridazino [4,5-d] pyridazine est solubilisé dans 25 ml d'anhydride acétique. On porte à reflux pendant 4 heures jusqu'à ce que tout le solide soit passé en solution. La solution devient brune. On évapore à sec sous vide puis on sèche le résidu au dessicateur. On obtient l'acétylamino-1 acétyl-3 imino-4 pyridazino [4,5-d] pyridazine. L'hydrolyse de ce composé permet d'obtenir l'acétyl amino-1 amino-4 pyridazino [4,5-d] pyridazine préparée par Di Stefano et Castle.

I.R. (KBr) OH, NH 3200 f ; 3100 f ; 2900 f.
C=O 1730 F ; 1700 m.
C=C, C=N 1600 m.
1520 f ; 1480 f ; 1420 f ; 1400 f ; 1380 F ; 1260 m ; 1230 m ; 1220 m ; 1180 f ; 1100 m ; 1040 f ; 960 f ; 940 f ; 850 f ; 810 m ; 710 f ; 680 f ; 660 f.

R.M.N. (DMSO, d_6 $\delta 10^6$)	$NHCOCH_3$	$NCOCH_3$	H_5 et H_8
	- 0,28	+ 0,2	7,38 7,58
	- 0,33	———	7,00 7,28

BIBLIOGRAPHIE

(1) G. Queguiner et P. Pastour, Bull. Soc. Chim., 1968, 10, 4117.

(2) R.G. Jones, J. Org., 1960, 25, 956.

(3) J.W. Scheeren, Jew Van Helick, R.J.F. Nivard, J. Chem. Soc. 1969, 20D, 1175

(4) G.M. Singermann et R.N. Castle, J. Het. Chem., 1967, 4(3), 393-8.

(5) S. Gabriel, A. Sonn, Berichte, 1907, 40, 4857.

(6) S. Gabriel, Berichte, 1903, 36, 3373.

(7) A. Hirsch et D. Orphanos, J. Het. Chem., 1965, 2, 206.

(8) A. Turck, G. Queguiner et P. Pastour, C.R. Acad. Sci, Ser.C, 1973, 1, 33.

(9) Mampei Kumagai, Nippon Kagaku Zasschi, 1960, 81, 492.
C.A., 1961, 55, 6487 h.

(10) G. Heinisch, Monatsch Chem., 1973, 104, (5), 1354-9.

(11) G. Adembri, F. de Sio, R.Nési et M. Scotton, Chem. Commun, Eng., 1967, 19, 1006.

(12) A. Turck, G. Queguiner, P. Pastour, J. Het. Chem., (publication en cours).

(13) H. Ganet, G. Kalopissis, N. Rest et F. Grumbach, Bull. Soc. Chim., 1954, 916.

(14) K. Mori, Yakugaku Zasshi, 1962, 82, 1161.
C.A., 1963, 58, 4555.

(15) J.F. Mason, J. Chem. Soc., 1957, 4874.

(16) W. Overend, L. Torton, L.Wiggins, J. Chem. Soc., 1950, 3500.

(17) A. Albert, G.B. Barlin, J. Chem. Soc., 1962, 3129.

(18) J.N. Cheinker, T.V. Gortinskaia, T.P. Sycheva, J. Chim. Phys., 1958, 55, 217.

(19) P. Sohar, Acta. Chim. Acad. Sci. Hung., 1964, 40, 317.
C.A., 1965, 62, 14457.

(20) P. Aeberli, W.J. Houlikan, J. Org. Chem., 1969, 34, 2715.

(21) R. Gompper, Advances in Heterocyclic Chemistry, 1964, 2, 245.

(22) R. Gompper, Berichte, 1960, 93, 187.

(23) A. Albert, D.J. Brown, J. Chem. Soc., 1955, 1620.

(24) A. Albert, D.J. Brown, J. Chem. Soc., 1956, 2066.

(25) D.J. Brown, S.F. Mason, J. Chem. Soc., 1956, 3466.

(26) Di Stefano, R. Castle, J. Het. Chem., 1968, 5, 53.

(27) L.C. Dorman, J. Het. Chem., 1967, 4, 491.

(28) G. Adembri, F. de Sio, R. Nési, Ricerca Sci., 1967, 37, 440.

(29) G. Adembri, F. de Sio, R. Nési, M. Scotton, J. Chem. Sco. C. 1968, 2857.

(30) G.M. Singermann et R. Castle, J. Het. Chem., 1967, 4, 393.

(31) D. Marchand, thèse de Docteur-Ingénieur, 1973.

(32) A. Godard, G. Queguiner, P. Pastour, Bull. Soc. Chim. 1972, 4, 1588.

(33) Le Berre, Godin, C.R. Acad. Sci., Ser.C, 1967, 265. 570